



REC'D 29 OCT 2004
WIPO PCT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 23 JUIL. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIETE
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

Best Available Copy



INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

RECEPTEUR

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W /260899

REMISE DES PIÈCES DATE 25 JUIL 2003 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0309161 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE 25 JUIL 2003 PAR L'INPI		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE GROSSET-FOURNIER & DEMACHY 54, rue Saint-Lazare F-75009 Paris	
Vos références pour ce dossier <i>(facultatif)</i> IFB 03 BT INR SILV			
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
<i>Demande de brevet initiale</i> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i>		N°	Date / / /
		N°	Date / / /
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>		<input type="checkbox"/>	Date / / /
		N°	
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
UTILISATION DU GENE SILVER POUR L'AUTHENTIFICATION DE L'ORIGINE RACIALE DES POPULATIONS ANIMALES ET DE LEURS PRODUITS DERIVES			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date / / / N° Pays ou organisation Date / / / N° Pays ou organisation Date / / / N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR		<input checked="" type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE AGRONOMIQUE	
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	147, rue de l'Université	
	Code postal et ville	F-75338	PARIS CEDEX 07
Pays		FRANCE	
Nationalité		FRANCAISE	
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>			
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>			
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>			

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

Réserve à l'INPI

Réserve à l'INPI

**Vos références pour ce dossier :
(facultatif)**

IFB 03 BT INR SILV

DB 540 W /260899

Vos références pour ce dossier : (facultatif)		IFB 03 BT INR SILV
6 MANDATAIRE		
Nom		GROSSET-FOURNIER
Prénom		Catherine
Cabinet ou Société		GROSSET-FOURNIER & DEMACHY
N °de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		
Adresse	Rue	54, rue Saint-Lazare
	Code postal et ville	75009 PARIS
N° de téléphone (facultatif)		01.42.81.09.58
N° de télécopie (facultatif)		01.42.81.08.71
Adresse électronique (facultatif)		
7 INVENTEUR (S)		
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques
		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention (<i>joindre un avis de non-imposition</i>) <input type="checkbox"/> Requise antérieurement à ce dépôt (<i>joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence</i>):
Si vous avez utilisé l'imprimé « Suite », indiquez le nombre de pages jointes		

Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes

10	SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)	Catherine GROSSET-FOURNIER Mandataire 422.5/PP.170 	VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI P. BERNOUIS
----	--	---	---

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'**INPI**.

**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**
REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

DATE

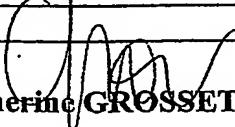
25 JUIL 2003

LIEU

75 INPI PARIS**03/09161**
N° D'ENREGISTREMENT

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DB 540 W /260899

Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i>		IFB 03 BT INR SILV	
6. MANDATAIRE			
Nom		GROSSET-FOURNIER	
Prénom		Chantal, Catherine	
Cabinet ou Société		GROSSET-FOURNIER & DEMACHY	
N °de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	54, rue Saint-Lazare	
	Code postal et ville	75009	PARIS
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01.42.81.09.58	
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01.42.81.08.71	
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>			
7. INVENTEUR (S)			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
8. RAPPORT DE RECHERCHE			
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques	
<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non			
9. RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES			
		Uniquement pour les personnes physiques	
		<input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention <i>(joindre un avis de non-imposition)</i> <input type="checkbox"/> Requise antérieurement à ce dépôt <i>(joindre une copie de la décision d'admission pour celle invention ou indiquer sa référence)</i>	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
10. SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE <i>(Nom et qualité du signataire)</i>		 Chantal, Catherine GROSSET-FOURNIER Mandataire 422.5/PP.112	
		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI	



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

Page suite N° 1.../1...

Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

DATE
25 JUIL 2003LIEU
75 INPI PARISN° D'ENREGISTREMENT
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI
0309161

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 829 W /260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		IFB 03 BT INR SILV	
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date / / N° Pays ou organisation Date / / N° Pays ou organisation Date / / N°	
5 DEMANDEUR		UNIVERSITE DE LIMOGES	
Nom ou dénomination sociale			
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	Hôtel Burgy, 13, rue de Genève	
	Code postal et ville	F-87065	LIMOGES CEDEX
Pays	FRANCE		
Nationalité	FRANCAISE		
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			
5 DEMANDEUR			
Nom ou dénomination sociale			
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Pays			
Nationalité			
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		 Chantal GROSSET-FOURNIER Mandataire 422.5/PP.112	
		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI P. BERNOUIS	

UTILISATION DU GENE *SILVER* POUR L'AUTHENTIFICATION DE L'ORIGINE RACIALE DES POPULATIONS ANIMALES ET DE LEURS PRODUITS DERIVES

5

L'invention a pour objet l'utilisation de séquences nucléotidiques correspondant au gène *SILVER*, encore désigné gène *SI*, et aux différentes formes alléliques de ce gène, ou correspondant à des fragments de ce gène ou de ses différentes formes alléliques, pour la mise en oeuvre d'un procédé d'identification des différentes populations ou races des mammifères ruminants tels que les bovins, les ovins, et les caprins.

10

Depuis les récentes crises alimentaires en Europe, le consommateur veut être informé sur l'origine du produit : la notion de race est devenue déterminante pour les filières bovines de qualité, car elle est associée à un système d'élevage valorisant le terroir.

15

Le cheptel bovin français compte plus de 20 millions de têtes réparties en une quarantaine de races qui ont généralement une origine régionale bien identifiée et une couleur de robe typique, héritée du travail des premiers éleveurs sélectionneurs aux 18^{ème} et 19^{ème} siècles. Dans le cas de la production de viande bovine de qualité, la race d'origine du produit est une composante déterminante du cahier des charges, que l'éleveur veut garantir au consommateur. Le nom de la race devient une marque mise en valeur par le distributeur (par exemple le label rouge Blason Prestige pour la race Limousine, le label rouge Bœuf Gascon, ou l'AOC Maine-Anjou avec la race Rouge des Prés). Ainsi, les étiquettes des produits, 'label,' précisent l'origine, le cahier des charges, le type d'alimentation et la race, mais présentent aussi le produit sur pied avec une photographie, ce qui montre la valeur informative de l'aspect des animaux, dont la couleur est une composante majeure. Par ailleurs, la coloration de la robe a joué un rôle déterminant dans l'histoire des races bovines : alors qu'une race bovine présente une variabilité des performances et du génome, elle est précisément décrite et fixée pour sa couleur, qui devient donc un élément caractéristique de l'appartenance raciale d'un animal, et des produits qui en dérivent.

20

La présente invention découle de la mise en évidence par les Inventeurs d'un gène majeur de la coloration chez les bovins, à savoir du gène *SILVER*, et du fait que le

25

30

5 polymorphisme de ce gène chez les animaux est une caractéristique de l'appartenance raciale d'un animal. Deux allèles de ce gène ont été identifiés. Le premier, l'allèle *si*, propre à la race charolaise est causal(e) de la coloration blanc crème de sa robe. Le deuxième, *si₁*, affecte la même région que l'allèle charolais et caractérise une autre race bovine, à savoir la race simmental.

10 Si les marqueurs moléculaires anonymes comme les microsatellites permettent d'attribuer un animal à une race avec une probabilité élevée, ils ne permettent pas pour autant de garantir le respect de tous les critères définissant la race et s'avèrent très peu efficaces dans le cas d'échantillons provenant d'animaux croisés. En revanche, l'invention permet de garantir que les produits commercialisés respectent les critères attachés à la race, et en particulier son standard, attesté par la couleur de la robe. Par ailleurs, pour proposer un test moléculaire de traçabilité individuelle, il faudrait 15 génotyper tous les animaux abattus, afin d'établir la correspondance entre le typage d'un échantillon de viande et le génotype d'un animal donné. Pour la traçabilité raciale, un seul typage est à réaliser pour être comparé au génotype de référence, caractéristique de la race. Le test de traçabilité raciale de la présente invention est plus simple à mettre en œuvre qu'un test de traçabilité individuelle. Dans ce contexte, l'invention permet aujourd'hui de donner aux éleveurs sélectionneurs de la race charolaise un moyen 20 nouveau de garantir la traçabilité raciale de leurs animaux et de permettre, par les mêmes moyens, à tout opérateur économique, de vérifier la fiabilité de son fournisseur dans le cadre de ses accords contractuels, indépendamment d'un dispositif officiel de certification de produits.

25 L'invention a pour objet l'utilisation de séquences nucléotidiques correspondant au gène *SILVER*, encore désigné gène *SI*, et aux différentes formes alléliques de ce gène, ou correspondant à des fragments de ce gène ou de ses différentes formes alléliques, pour la mise en œuvre d'un procédé d'identification des différentes populations ou races des mammifères ruminants tels que les bovins, les ovins, et les caprins.

30 L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation susmentionnée, de séquences nucléotidiques correspondant au gène *SILVER* bovin représenté par SEQ ID NO : 1, codant pour la protéine bovine SI représentée par SEQ ID NO : 2, et aux différentes formes alléliques de ce gène, ou correspondant à des fragments de ce gène ou de ses différentes formes alléliques, pour la mise en œuvre d'un procédé

d'identification des différentes populations ou races bovines, ou de différents troupeaux bovins regroupant chacun plusieurs populations ou races bovines.

5 L'invention concerne plus particulièrement l'utilisation de séquences nucléotidiques telles que définies ci-dessus, pour la mise en oeuvre d'une méthode permettant de contrôler, voire de certifier, l'appartenance d'un animal à une population ou race bovine particulière, ou à un troupeau bovin particulier, ou, au contraire, permettant de certifier l'exclusion de cet animal de cette population ou race, ou de ce troupeau particulier.

10 L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation de séquences nucléotidiques telles que définies ci-dessus, caractérisée en ce que les populations ou races bovines ou troupeaux bovins sont d'origine française.

15 L'invention concerne également l'utilisation susmentionnée :

15 – de la séquence nucléotidique correspondant à la forme allélique *si* représentée par SEQ ID NO :3, codant pour la protéine bovine *si* représentée par SEQ ID NO : 4, ou correspondant à des fragments de cette forme allélique, ladite forme allélique comprenant la mutation G93A par rapport au gène *SI*, pour la mise en oeuvre d'une méthode permettant de contrôler, voire de certifier, l'appartenance d'un animal à la race charolaise,

20 – de la séquence nucléotidique correspondant à la forme allélique *si₁*, représentée par SEQ ID NO : 5, codant pour la protéine bovine *si₁* représentée par SEQ ID NO : 6, ou correspondant à des fragments de cette forme allélique, ladite forme allélique comprenant une délétion des trois nucléotides TTC situés aux positions 82, 83 et 84 par rapport au gène *SI*, pour la mise en oeuvre d'une méthode permettant de contrôler, voire de certifier, l'appartenance d'un animal à la race simmental,

25 – de la séquence nucléotidique correspondant au gène *SI* bovin représenté par SEQ ID NO : 1, ou à des fragments de ce gène, pour la mise en oeuvre d'une méthode permettant de certifier l'exclusion d'un animal de la race charolaise.

30 L'invention concerne également l'utilisation susmentionnée, de fragments des séquences nucléotidiques correspondant aux formes alléliques *SI*, *si*, et *si₁*, représentées respectivement par SEQ ID NO : 1, 3, et 5, lesdits fragments étant choisis parmi ceux d'environ 10 à 300 nucléotides contenant les nucléotides situés aux positions 82 à 93 desdites séquences.

5 L'invention concerne plus particulièrement l'utilisation susmentionnée, de fragments des séquences nucléotidiques correspondant aux formes allèles *SI*, *si*, et *si₁*, lesdits fragments étant choisis parmi ceux de 294 nucléotides délimités par les nucléotides situés aux positions 9 et 302 des séquences SEQ ID NO : 1 et 3, ces fragments étant représentés respectivement par les séquences SEQ ID NO : 7, et SEQ ID NO : 8, et le fragment de 291 nucléotides délimité par les nucléotides situés aux positions 9 et 299 de la séquence SEQ ID NO : 5, ce fragment étant représenté par la séquence SEQ ID NO : 9.

10 L'invention a également pour objet l'utilisation d'amorces nucléotidiques permettant d'amplifier le nombre de copies du gène *SILVER*, ou des différentes formes allèles de ce gène, ou des fragments de ce gène ou de ses différentes formes allèles, tels que définis ci-dessus, pour la mise en oeuvre d'un procédé d'identification des différentes populations ou races des mammifères ruminants tels que les bovins, les ovins, et les caprins.

15 L'invention concerne plus particulièrement l'utilisation d'amorces nucléotidiques susmentionnées, sous forme de couples d'amorces 5'-3', ces couples étant tels que :

– l'amorce 5' est choisie parmi l'amorce SIL10 représentée par la séquence SEQ ID NO : 10 suivante :

20 5' GTTGCTGGAAGGAAGAACAGGATGGATCTG 3'

ou toute séquence dérivée de cette séquence SEQ ID NO : 10, notamment par suppression et/ou substitution et/ou addition d'un ou plusieurs nucléotides, ladite séquence dérivée s'hybridant, tout comme la séquence SEQ ID NO : 10, avec tout ou partie de la séquence nucléotidique complémentaire des séquences nucléotidiques délimitées par les nucléotides situés aux positions 9 et 38 des séquences SEQ ID NO : 1, 3, et 5,

25 – l'amorce 3' est choisie parmi l'amorce SIL8 représentée par la séquence SEQ ID NO : 11 suivante :

5' CAGTCCCAAGTGCCTGAACACACATGCACC 3'

30 ou toute séquence dérivée de cette séquence SEQ ID NO : 11, notamment par suppression et/ou substitution et/ou addition d'un ou plusieurs nucléotides, ladite séquence dérivée s'hybridant, tout comme la séquence SEQ ID NO : 11, avec tout ou partie des séquences nucléotidiques délimitées par les nucléotides situés aux positions

276 et 302 des séquences SEQ ID NO : 1, 3, et par les nucléotides situés aux positions 273 et 299, de la séquence SEQ ID NO : 5.

L'invention concerne également la séquence nucléotidique caractérisée en ce qu'elle correspond au gène *SI* bovin représenté par SEQ ID NO : 1, ou aux fragments suivants du gène *SI* :

- tout fragment choisi parmi ceux d'environ 10 à 300 nucléotides contenant les nucléotides situés aux positions 82 à 93 de la séquence SEQ ID NO : 1,
- le fragment SEQ ID NO : 7 de 294 nucléotides délimité par les nucléotides situés aux positions 9 et 302 de la séquence SEQ ID NO : 1.

L'invention a également pour objet la séquence nucléotidique caractérisée en ce qu'elle correspond au gène *si* bovin représenté par SEQ ID NO : 3, ou aux fragments suivants du gène *si* :

- tout fragment choisi parmi ceux d'environ 10 à 300 nucléotides contenant les nucléotides situés aux positions 82 à 93 de la séquence SEQ ID NO : 3,
- le fragment SEQ ID NO : 8 de 294 nucléotides délimité par les nucléotides situés aux positions 9 et 302 de la séquence SEQ ID NO : 3.

L'invention concerne également la séquence nucléotidique caractérisée en ce qu'elle correspond au gène *si₁* bovin représenté par SEQ ID NO : 5, ou aux fragments suivants du gène *si₁* :

- tout fragment choisi parmi ceux d'environ 10 à 300 nucléotides contenant les nucléotides situés aux positions 82 à 93 de la séquence SEQ ID NO : 5,
- le fragment SEQ ID NO : 9 de 291 nucléotides délimité par les nucléotides situés aux positions 9 et 299 de la séquence SEQ ID NO : 5.

L'invention a également pour objet la séquence nucléotidique caractérisée en ce qu'elle comprend :

- la séquence nucléotidique SIL10 représentée par la séquence SEQ ID NO : 10 suivante :

5' GTTGCTGGAAGGAAGAACAGGGATGGATCTG 3'

ou toute séquence dérivée de cette séquence SEQ ID NO : 10, notamment par suppression et/ou substitution et/ou addition d'un ou plusieurs nucléotides, ladite séquence dérivée s'hybridant, tout comme la séquence SEQ ID NO : 10, avec tout ou partie de la séquence nucléotidique complémentaire des séquences nucléotidiques

délimitées par les nucléotides situés aux positions 9 et 38 des séquences SEQ ID NO : 1, 3, et 5,

– la séquence nucléotidique SIL8 représentée par la séquence SEQ ID NO : 11 suivante :

5' CAGTCCCAAGTGCCTGAACACACATGCACC 3'

ou toute séquence dérivée de cette séquence SEQ ID NO : 11, notamment par suppression et/ou substitution et/ou addition d'un ou plusieurs nucléotides, ladite séquence dérivée s'hybridant, tout comme la séquence SEQ ID NO : 11, avec tout ou partie des séquences nucléotidiques délimitées par les nucléotides situés aux positions 10 276 et 302 des séquences SEQ ID NO : 1, 3, et par les nucléotides situés aux positions 273 et 299, de la séquence SEQ ID NO : 5.

L'invention concerne également les couples d'amorces, dont chacune des deux amarces comprend, indépendamment l'une de l'autre, environ 10 à environ 30 nucléotides, caractérisés en ce qu'ils sont choisis de telle façon que l'une des deux 15 séquences d'un couple d'amorces s'hybride avec une séquence d'environ 10 à environ 30 nucléotides comprise dans la séquence nucléotidique complémentaire de la séquence délimitée par les nucléotides situés aux positions 1 et environ 60 des séquences nucléotidiques SEQ ID NO : 1, 3, et 5, tandis que l'autre séquence de ce même couple 20 s'hybride avec une séquence d'environ 10 à environ 30 nucléotides comprise entre le nucléotide situé en position 94 et le dernier des nucléotides des séquences SEQ ID NO : 1, 3, et 5.

L'invention a plus particulièrement pour objet les couples d'amorces pour l'amplification génique tels que définis ci-dessus, caractérisés en ce que :

– l'une des amarces est choisie parmi les séquences comprenant la séquence SIL10 représentée par SEQ ID NO : 10, ou toute séquence dérivée de cette dernière, telle que définie ci-dessus, ladite amorce étant avantageusement marquée, notamment de manière radioactive ou fluorescente,

– tandis que l'autre amorce est choisie parmi les séquences comprenant la séquence SIL8 représentée par SEQ ID NO : 11, ou toute séquence dérivée de cette dernière, telle que définie ci-dessus.

30 L'invention a également pour objet un procédé d'identification de populations ou races des mammifères ruminants tels que les bovins, les ovins, et les caprins, ledit

procédé étant effectué à partir d'un échantillon biologique prélevé sur l'animal, notamment à partir de sperme, embryon, sang, lait, poils, carcasse, ou viande, ou autres produits dérivés de ces derniers, et permettant de contrôler, voire de certifier, l'appartenance ou la non-appartenance de l'animal sur lequel a été prélevé ledit échantillon biologique à une population ou race de mammifères ruminants, ce procédé comprenant :

— une étape d'amplification du nombre de copies des différentes formes alléliques du gène *SILVER*, à savoir des allèles *SI*, et/ou *si*, et/ou *si₁*, et/ou de fragments de ces formes alléliques, spécifiques d'une population ou race de mammifères ruminants déterminés, et susceptibles d'être présents dans ledit échantillon biologique,

— une étape de détection desdites formes alléliques ou fragments de ces dernières.

L'invention a plus particulièrement pour objet un procédé d'identification tel que défini ci-dessus, caractérisé en ce que l'étape d'amplification du nombre de copies des différentes formes alléliques du gène *SILVER*, ou des fragments de ces formes alléliques, est effectué à l'aide d'un couple d'amorces susmentionné.

L'invention concerne plus particulièrement un procédé d'identification tel que défini ci-dessus, caractérisé en ce que :

— la détection d'un génotype comprenant l'allèle *si* dans l'échantillon biologique étudié, permet de certifier que ledit échantillon provient d'un animal appartenant à la race charolaise ou ayant au moins un descendant de race charolaise,

— la détection d'un génotype comprenant l'allèle *si₁* dans l'échantillon biologique étudié, permet de certifier que ledit échantillon provient d'un animal appartenant à la race simmental ou ayant au moins un descendant de race simmental,

— la détection d'un génotype comprenant l'allèle *SI*, permet de certifier que ledit échantillon ne provient pas d'un animal de la race charolaise.

L'invention a également pour objet un kit pour la mise en oeuvre d'un procédé tel que défini ci-dessus, caractérisé en ce qu'il comprend au moins un couple d'amorces susmentionné, et le cas échéant les réactifs nécessaires à la mise en oeuvre de la réaction d'amplification du nombre de copies des différentes formes alléliques du gène *SILVER*.

L'invention sera davantage illustrée à l'aide de la description détaillée qui suit de la mise en évidence du gène *SILVER* bovin, et de ses formes alléliques *si* et *si₁*.

Légende des figures

– Figure 1 : Transcrit du gène *SILVER* Bovin. La région 5' UTR est de 29 pb. La région 3'UTR a une taille de 107 pb suivie d'une queue polyA. Le site de polyadénylation est souligné. La protéine Pmel17 bovine est formée de 649 acides aminés. Le peptide signal est formé par les 24 premiers acides aminés. L'allèle *si* charolais conduit à la substitution d'une G glycine (G) en position 22 par une arginine (R).

– Figure 2 : Structure génomique de la région codante du gène *SILVER* Bovin. Les amorceS SIL10 et SIL9 qui ont permis de l'amplifier à partir de l'ADN génomique sont indiquées. Les différents exons sont en gras. Les coordonnées des exons au niveau de ce fragment d'ADN sont récapitulées dans le tableau 2. Les sites donneurs GT et les sites accepteurs AG de l'épissage sont en italiques. La mutation charolaise (substitution de la guanine par l'adénine) est en position 96 (premier exon).

– Figure 3 : Comparaison des séquences nucléotidiques des transcrits du gène *SILVER* charolais et du transcrit RPE1. Les différences entre les deux séquences sont indiquées en gras. Il s'agit de l'absence de 499 pb de la région 5' mais également des modifications (A1151C), (CAG1458), (G1461A) et (C1864A). La mutation charolaise (G93A) est en position 93 (en gras et italique). Le codon d'initiation ATG de la traduction est en position 30 (en italiques) et le codon de terminaison (TGA) est en position 1977 (en italiqùes).

– Figure 4 : comparaison de séquences peptidiques déduites du transcrit du gène *SILVER* charolais et de celle déduite du transcrit RPE1. Les différences entre les deux séquences sont en gras. Il s'agit de l'absence des 157 premiers acides aminés mais également des modifications Q4677, G478S, et A612E. La modification (en gras et italique) qui caractérise la race charolaise est en position 22 (G22R).



I) Matériel et méthodes

Extraction des ARNs totaux à partir des échantillons de peaux bovines

L'extraction se pratique à partir d'un échantillon de peau de 2 cm² prélevé sur un individu bovin le plus rapidement possible après son abattage. La peau est rasée avec une lame de scalpel et débarrassée de sa couche adipeuse. L'échantillon est ensuite découpé en petits morceaux. L'extraction des ARNs est réalisée à l'aide du kit "RNeasy Maxi Kit" (Qiagen ; Référence : 75162) selon les recommandations du fournisseur. Les ARN totaux ainsi préparés sont utilisés pour la synthèse de l'ADN complémentaire (ADNc). Ils sont également utilisés dans la technique RACE-PCR pour disposer des régions 5' et 3' UTRs (régions non traduites) du transcrit du gène *SILVER*.

Synthèse des ADNcs

5 µg des ARN totaux des race charolaise et salers ont été rétro-transcrits à l'aide de la reverse transcriptase SuperScriptII (Invitrogen ; référence 18064-014), selon les recommandations du fournisseur. Les ADN complémentaires ainsi obtenus sont utilisés comme matrice pour obtenir en particulier la partie codante du gène *SILVER*.

Obtention des extrémités 5' et 3' d'ADN complémentaire

Le kit, SMART RACE cDNA Amplification Kit (Clontech ; référence K1811-1) a été utilisé pour obtenir des ADN complémentaires ligaturés à des adaptateurs en 5' et en 3'. 5 µg d'ARN totaux ont été utilisés selon les recommandations du fournisseur (Clontech).

Purification de l'ADN génomique à partir des échantillons de sang

5 ml de sang prélevé sur EDTA, transféré dans un tube 50 ml (Nalgène) sont dilués avec 4 volumes de TE 20 :5 (Tris 20 mM : ETDA 5 mM). L'échantillon est ensuite incubé 15 min sur glace pour que la lyse des hématies ait lieu. Après une centrifugation de 4000 tpm pendant 20 min à 4°C le surnageant est éliminé doucement. Les cellules sont ensuite remises en suspension dans 15 ml de TE 20 : 5, suivi d'une centrifugation pendant 15 min à 4000 tpm et à 4°C. Deux lavages sont effectués (jusqu'à ce que le culot soit translucide). Le culot est ensuite repris dans ½ du volume

5 de sang de départ avec du TE 20 : 5, auquel on rajoute du SDS (1% final) et de la protéinase K (200 µg/ml final). Le mélange est incubé sous agitation (300 tpm) toute la nuit à 37 °C. L'ADN est ensuite précipité par addition de 1/3 du volume en acétate d'ammonium 7,5 M et 2 volumes d'éthanol absolu froid. Le culot est ensuite lavé avec de l'éthanol à 70%, séché, et repris (100 ng/µl) dans de l'eau et conservé à 4°C.

Amplifications par la technique PCR

10 Les amplifications de fragments d'ADN comportent invariablement une phase de dénaturation, une phase d'hybridation et une phase d'elongation. Ce cycle est répété 35 fois et il est suivi d'une étape d'elongation de 7 min. La durée de chacune des phases ainsi que les amorces utilisées seront précisés pour chaque amplification.

Purification de fragments d'ADN après séparation sur gel

15 Cette technique d'élution est utilisée dans les cas où il s'avère nécessaire de séparer un fragment d'intérêt de l'ADN contaminant, comme par exemple pour la préparation d'un insert avant clonage. Pour cela, on a utilisé le kit « QiaQuick Gel Extraction kit» (Qiagen, référence 28706) selon les recommandations du fabricant.

Technique de clonage

20 Les inventeurs ont utilisé pour cloner les fragments d'ADN, deux types de vecteurs commerciaux (Invitrogen). Le vecteur pCR2.1-TOPO (référence K4500-01) pour le clonage de fragments d'ADN de taille inférieur à 2 kpb et le vecteur TOPO XL (référence K4750-20) pour le clonage de fragments de tailles supérieurs à 2 kpb. Le clonage s'effectue selon les recommandations du fournisseur.

25

Séquençage de fragments d'ADN

Les séquences de fragments d'ADN clonés sont déterminées selon le principe de la technique de Sanger à l'aide d'un séquenceur automatique (ABI Prism 310 Genetic Analyser, Perkin Elmer).

30

Les réactions de séquençage sont menées grâce à l'utilisation d'une enzyme thermostable. Elles nécessitent environ 200 à 400 ng de matrice plasmidique, un mélange réactionnel commercial (Terminator Ready Mix, PRISM Ready Reaction

Ampli *Taq* FS, Perkin Elmer) contenant les dNTPs, les ddNTPs, le MgCl₂ et l'ADN polymérase (*Taq* FS) ainsi que 15 pmol d'amorce. Vingt-cinq cycles sont réalisés dans un volume final de 20 µL : dénaturation à 96 °C 10 s, hybridation de l'amorce à 55 °C 5 s et élongation à 60 °C 4 min. L'ADN néosynthétisé est précipité par 80 µL d'isopropanol 75%, lavé par 250 µL d'isopropanol 75% afin d'éliminer les réactifs non utilisés qui pourraient perturber la migration, séché puis repris dans 20 µL de TSR avant d'être dénaturé par traitement thermique.

II) Résultats

10

Données expérimentales

Isolement des régions 5' et 3' UTRs du gène *SILVER* de la race bovine charolaise

15 Les régions 5' et 3' UTRs (régions non traduites du transcript) du gène *SILVER* de la race charolaise ont été obtenues à l'aide de couples d'amorces (Fig. 1) (SIL1/UPM et SIL2/NUP) et (SIL3/UPM et SIL4/NUP) respectivement. Ces amorces ont été déduites à partir de régions conservées des gènes *SILVER* humain (ACC. AK092881) et murin (ACC. AK012808) disponibles dans les banques de données. Dans les deux cas une PCR dite nichée est nécessaire pour obtenir un produit d'amplification. 1,5 µl d'ADNc couplé aux adaptateurs ont été utilisés comme matrice. Nous avons utilisé la polymérase Abgene (Référence AM-266-615) selon les recommandations du fournisseur. Les conditions PCR sont les suivantes : 94°C 2min, (94°C 30, 61°C 30sec, 72°C 1min) X 35 cycles, 72°C 7min.

20

25

Obtention de la région 5'UTR

30

Après une première amplification avec le couple d'amorce SIL1/UPM (UPM : 10X Universal Primer A Mix ; Clontech), une seconde PCR avec le couple d'amorces SIL2/NUP (NUP : Nested Universal Primer A ; Clontech) a été réalisée avec 1,5 µl de la première PCR dans les mêmes conditions d'amplification. L'amplifiat obtenu est ligaturé dans le vecteur pCR 2.1-TOPO et séquencé. La séquence obtenue comporte (Fig. 1) la région 5'UTR de 29 pb et 236 pb de la région codante du gène *SILVER*.

Obtention de la région 3'UTR

La même procédure a été employée pour obtenir la région 3'UTR du gène en utilisant les couples d'amorces SIL3/UPM et SIL4/NUP en première et en deuxième PCR respectivement. L'amplifiat obtenu a été également ligaturé dans le vecteur pCR 2.1-TOPO et séquencé. La séquence obtenue comporte les 27 dernières paires de bases de la région codante (Fig. 1) suivie de la région 3'UTR d'une taille de 107 pb et se termine par une queue poly(A).

10 **Isolement de la totalité de la partie codante du gène *SILVER***

A partir des informations de séquence des régions 5' et 3' UTRs (Fig. 1) nous avons fait synthétiser trois amorces SIL5 (sens), SIL6 et SIL7 (anti-sens). Ces amorces ont été utilisées en première PCR (SIL5/SIL6) et en deuxième PCR (SIL5/SIL7) pour amplifier la totalité de la partie codante du gène *SILVER* à partir de l'ADNc des races charolaise et salers. 4 µl de chacun des amplifiats (charolais et salers) ont été clonés séparément dans le vecteur TOPO XL (Invitrogen) et séquencés. La figure 1 présente la totalité de la séquence obtenue pour la race charolaise.

20 **Découverte de l'allèle charolais**

La comparaison des séquences codantes du gène *SILVER* charolais et salers a révélé une seule différence : la substitution d'une guanine (Fig. 1) en position 64 chez le salers en une adénine chez le charolais. Nous avons désigné cet allèle du gène *SILVER* : *si*.

25 **Etablissement de la structure génomique de la partie codante du gène *SILVER***

Pour obtenir la totalité de l'information génétique contenant la partie codante du gène *SILVER* de la race charolaise, nous avons utilisé le couple d'amorces SIL5/SIL9 (Fig. 1). En utilisant une Taq polymerase (Expand Long Template PCR System, Roche, référence 1 681 834) qui permet d'amplifier des fragments d'ADN jusqu'à 20 kpb, nous avons obtenu un fragment d'ADN génomique charolais d'environ 8 kpb. Ce dernier a

été cloné dans le vecteur TOPO XL (Invitrogen) et entièrement séquencé. La figure 2 représente la structure exon/intron de la partie codante du gène *SILVER* charolais.

Génotypage de l'allèle *si*

5 Pour l'étude de cette région, nous avons fait synthétiser une amorce (SIL8) dans la première région intronique (Fig. 2). En utilisant le couple d'amorce SIL10/SIL8, on obtient un fragment d'ADN génomique de 294 pb. Le séquençage direct de l'amplifiat nous renseigne immédiatement sur la situation de la mutation charolaise dans les autres races. Nous avons également analysé le cas de certains croisés dont l'un des parents est 10 un individu charolais. Le tableau 1 ci-après présente les résultats du génotypage de l'allèle *si* et pour différentes races bovines.

Races bovines	Allèles du gène <i>SILVER</i>					Nombre d'individus testés
	<i>si/si</i>	<i>SI/SI</i>	<i>SI/si</i>	<i>si/si₁</i>	<i>SI/si₁</i>	
Charolaise	+	-	-	-	-	41
	-					
Limousine	-	+	-	-	-	11
	-					
Blonde d'Aquitaine	-	+	-	-	-	5
	-					
Salers	-	+	-	-	-	8
	-					
Maine Anjou	-	+	-	-	-	3
	-					
Montbéliarde	-	+	-	-	-	3
	-					
Gasconne	-	+	-	-	-	12
	-					
Aubrac	-	+	-	-	-	10
	-					
Parthenaise	-	+	-	-	-	3
	-					
Bazadaise	-	+	-	-	-	6
	-					
Normande	-	+	-	-	-	10
	-					
Blanc bleue	-	+	-	-	-	6
	-					
Prim'Holstein	-	+	-	-	-	1
	-					

Croisés	4	- - - + - -		
Charolaise	1	- - - - + -		5
Simmental	2	- + - - -		
5		- - - - - +		12
française	5	- - - - - -		
		+		

Tableau 1 : Génotypage de l'allèle *si* et *si₁* de différentes races bovines. L'allèle *si* est caractéristique de tous les individus de la race Charolaise. Cinq animaux croisés dont l'un des parents est charolais ont été également génotypés pour l'allèle *si*. Un des croisés est hétérozygote *si/si₁*. Il porte l'allèle charolais *si* et l'allèle *si₁*. L'allèle *si₁* caractérise les individus d'origine Simmental.

III) Analyse des données expérimentales

Transcrit et produit du gène *SILVER* bovin

L'ARNm du gène *SILVER* bovin a une taille de 2086 pb. Les régions 5' et 3' UTRs ont une taille de 29 pb et 107 pb respectivement (Fig.1). Le cadre de lecture ouvert a une taille de 1950 pb et code une protéine de 649 acides aminés avec un peptide signal de 24 acides aminés (Fig. 1).

Structure génomique de la partie codante

La partie codante du gène *SILVER* bovin comporte 11 exons et 10 introns (Fig.2). Les tailles et les positions des différents exons sont mentionnées dans le tableau 2 ci-après. Les sites donneurs (GT) et accepteurs (AG) de l'épissage sont parfaitement conservés.

Exons codants	Coordonnées au niveau Génomique	Transcrit	Tailles pb
Exon1	22-97	30- 105	76
Exon2	2318-2428	106-216	111
Exon3	2574-2720	217-363	147
Exon4	3796-3930	364-498	135
Exon5	4307-4468	499-660	162
Exon6	4725-5405	661-1341	681
Exon7	6313-6429	1342-1458	117
Exon8	6673-6757	1459-1543	85
Exon9	6867-7072	1544-1749	206
Exon10	7180-7267	1750-1837	88
Exon11	7890-8031	1838-1979	142

Tableau 2 : Positions des exons codants au niveau génomique et au niveau du transcript du gène *SILVER* Bovin. La position du premier nucléotide au niveau génomique correspond au premier nucléotide 5' de l'amorce SIL10 (Fig. 2). Au niveau du transcript le premier nucléotide correspond au démarrage de la transcription (Fig. 1).

5

10

15

20

Appartenance raciale de l'allèle *si* et la découverte d'un nouvel allèle

L'analyse des données du génotypage (tableau 1) démontre que l'allèle *si* à l'état homozygote est rencontré uniquement pour les individus appartenant à la race charolaise. Les individus croisés de première génération dont l'un des parents est charolais sont également identifiables par leur génotype hétérozygote (*si/SI*).

Un des croisés (tableau 1) que nous avons analysé présente le génotype suivant : *si/si₁*. Il porte l'allèle charolais et un nouvel allèle *si₁*. L'allèle *si₁*, se caractérise (Fig. 1) par la délétion de trois nucléotides T, T, et C en position 53, 54 et 55 respectivement ($\Delta T53$, $\Delta T54$ et $\Delta C55$). Les positions sont indiquées par rapport au premier nucléotide (adénine A) du démarrage de la traduction. Cette délétion engendre (Fig.1) la perte d'un acide aminé leucine en position 18 ($\Delta L18$). Du fait de la position de cette délétion (adjacente à la mutation charolaise) en plus du rôle de l'acide aminé (leucine) dans l'efficacité de l'élimination du peptide signal, ce deuxième allèle du gène *SILVER* doit avoir un effet similaire à l'allèle charolais : une dilution de la couleur de la robe. Une des races, si non la seule qui possède un effet de dilution similaire à celui du charolais est la race Simmental.

Génotypage de l'allèle *si_I*

Nous avons génotypé 12 individus appartenant à la race Simmental française. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 1. L'allèle *si_I* est rencontré dans la race simmental française à l'état homozygote (*si_I/si_I*) et à l'état hétérozygote (*si_I/SI*). L'allèle sauvage à l'état homozygote (*SI/SI*) est également rencontré.

5

Homologies avec les données disponibles dans les banques

1. Données humaines et murines

10

La protéine Silver bovine (nommée également Pmel17) présente 79% et 76% d'homologie avec ses homologues humain (ACC. AK092881) et murin (ACC. AK092881) respectivement. Il est à noter que l'acide aminé Glycine (G) qui se trouve substitué par une arginine (R) dans le cas de la race bovine charolaise (Fig.1) est conservé chez les autres bovins, l'homme et la souris.

15

2. Données bovines

20

La comparaison de la séquence du transcrit du gène *SILVER* bovin avec les données disponibles dans les banques révèle la présence d'informations de séquences du gène *SILVER* bovin. Ces séquences sont de deux types : des ESTs (ACC : BM106313 ; AW352955 ; AW478070 ; BF604634 ; BF599555), mais également une séquence partielle (ACC : M81193) du transcrit du gène *SILVER* bovin.

25

30

Cette séquence partielle a été publiée sous le nom de RPE1 (retinal pigment epithelium) en 1992 par Kim RY et Wistow GJ (The cDNA RPE1 and monoclonal antibody HMB-50 define gene products preferentially expressed in retinal pigment epithelium, Exp Eye Res 1992 Nov ; 55 (5) : 657-62). Elle a été isolée à partir de l'épithélium rétinien. La séquence RPE1 (Fig. 3) publiée par Kim et Wiston correspond probablement à une séquence partielle du transcrit du gène *SILVER* bovin ou à un isoforme du même gène, exprimé au niveau de la rétine. Il lui manque (Fig. 3) en effet 499 pb de la région 5', région où se trouve justement la mutation charolaise. La séquence diffère également de celle que nous avons identifié pour le gène *SILVER* par : la substitution de l'adénine en position 1151 par une cytosine (A1151C) ; la délétion du codon CAG en position 1458 (Δ CAG1458) ; la substitution de la guanine en position 1461 par une adénine (G1461A) et la substitution de la cytosine en position 1864 par

une adénine (C1864A). Les positions sont citées par rapport au transcrit bovin charolais (Fig. 3).

Ces différences au niveau de la séquence nucléotidique se traduisent par des modifications au niveau peptidique (Fig. 4). La délétion ΔCAG1458 conduit à la délétion de l'acide aminé glutamine en position 477 (ΔQ477) ; la substitution G1461A au remplacement de l'acide aminé glycine par l'acide aminé sérine en position 478 (G478S) et la substitution C1864A au changement de l'acide aminé alanine en position 612 par l'acide glutamique (A612E). La substitution A1151C est silencieuse. La position des acides aminés est citée par rapport à la séquence peptidique que nous avons déterminée (Fig. 4).

III) Commentaire et Discussion

La mutation *si* identifiée constitue le premier et unique marqueur moléculaire et génétique caractérisant une seule race bovine en l'occurrence la race charolaise à l'exclusion de toutes les autres races. Sa découverte résulte de l'analyse des données phénotypiques et moléculaires obtenues chez la souris et l'homme publiées par d'autres auteurs (Berson et al., Mol Biol Cell 2001 12(11):3451-64 ; Raposo et al., J Cell Biol. 2001 Feb 19;152 (4):809-24 ; Kwon et al., Nucleic Acids Res. 1995 Jan 11, 23(1):154-8 ; Kwon et al Proc Natl Acad Sci U S A. 1991 Oct 15; 88(20):9228-32 ; Kim et al., 1992, Exp Eye Res Nov;55(5):657-62.). Elle prend en compte les travaux concernant la structure des mélanosomes chez les bovins (Renieri et al., Pigment Cell Res. (1993), 6, 165-170). Elle est également basée sur une réévaluation des données de séquences murines, humaines et bovines disponibles dans les banques. Elle est aussi l'aboutissement d'un travail expérimental spécifique exploitant le génome des races bovines sélectionnées par les professionnels sur la base de leur phénotype de coloration de la robe.

Le marqueur génétique, sujet de cette innovation, caractérise l'allèle du gène bovin *SILVER* (nommé également *PMEL 17*, *GP100* ou *ME20M*). Le gène *silver* de la souris participe à la biogenèse du mélanosome et cela est également probable chez les autres mammifères. La mutation du gène bovin *PMEL17* (*SILVER*) identifie ce dernier comme le gène de dilution, nommé ainsi précédemment sur la base des nombreuses

observations découlant de l'analyse des phénotypes d'animaux croisés, l'un des parents étant un charolais de race pure (inscrit au Herd Book).

5 L'allèle *si* charolais du gène *PMEL17* est caractérisé par la substitution de la guanine en (Fig.1) position 64 par une adénine (G64A). Cette substitution modifie le codon GGG en position 22, spécifiant l'acide aminé glycine ou G, en un codon AGG spécifiant l'arginine ou R (le nucléotide n°1 correspond à l'adénine du codon de démarrage ATG qui spécifie la méthionine ou M ; Fig. 1).

10 La mutation charolaise G64A affecte le peptide signal de la protéine PMEL 17, en un site essentiel pour sa maturation correcte dans le réticulum endoplasmique du mélanocyte. Ainsi, la protéine PMEL 17 incorrectement maturée ne peut plus s'engager dans la voie normale de son adressage au mélanosome via l'appareil de Golgi, organelle au sein duquel s'effectue la glycosylation. La PMEL 17 mutée ne peut donc pas atteindre finalement sous une forme correcte le mélanosome où sa fonction normale est de participer à la matrice sur laquelle s'effectue la polymérisation des mélanines et leur fixation. Le mélanosome charolais n'est donc pas ou très peu coloré, en raison du défaut structural ou de l'absence de la protéine PMEL17. A l'état homozygote, les deux allèles du gène *SILVER* sont mutés, ce qui a pour conséquence que toutes les protéines PMEL17 sont inefficaces dans la polymérisation et le dépôt des mélanines. Ainsi la mutation G64A conduit à la formation de la couleur « blanc crèmeux », typique du bovin charolais. A l'état hétérozygote, un seul allèle est muté ce qui entraîne probablement que seule une moitié des protéines PMEL17 est inefficace. Le défaut partiel de la matrice du mélanosome se manifeste par une dilution de la couleur de l'animal croisé.

25 Dans le cas du deuxième allèle *si₁*, il s'agit de la délétion de trois nucléotides ($\Delta T53$, $\Delta T54$ et $\Delta C55$) dans la région codant le peptide signal. Cet allèle *si₁* conduit précisément à la délétion d'un acide aminé hydrophobe (leucine). Du fait de la position de cette délétion (adjacente à la mutation charolaise) en plus du rôle de l'acide aminé (leucine) dans l'efficacité de l'élimination du peptide signal, ce deuxième allèle du gène *SILVER* aura un effet similaire à l'allèle charolais : une dilution de la couleur de la robe. Nous avons génotypé 12 individus de la race simmental française. 5 individus sont homozygotes *si₁/si₁*, 5 autres sont hétérozygotes *SI/si₁* et deux possèdent l'allèle sauvage à l'état homozygote (*SI/SI*).

La race simmental a le même ancêtre commun datant du moyen age et dont le berceau se trouve dans la vallée de la rivière «Simme» en suisse, dans l'Oberland bernois (canton de Berne).

5

L'hétérozygotie que présente la race simmental française n'est pas surprenante dans la mesure où elle fait partie des races laitières en France qui sont très ouvertes sur l'extérieur, où la proportion de gènes étrangers atteint ou dépasse 75% (Boichard et al. 1996, INRA Prod. Anim., 9 (5), 323-335).

REVENDICATIONS

5 1. Utilisation de séquences nucléotidiques correspondant au gène *SILVER*, encore désigné gène *SI*, et aux différentes formes allèles de ce gène, ou correspondant à des fragments de ce gène ou de ses différentes formes allèles, pour la mise en oeuvre d'un procédé d'identification des différentes populations ou races des mammifères ruminants tels que les bovins, les ovins, et les caprins.

10 2. Utilisation selon la revendication 1, de séquences nucléotidiques correspondant au gène *SILVER* bovin représenté par SEQ ID NO : 1, codant pour la protéine bovine *SI* représentée par SEQ ID NO : 2, et aux différentes formes allèles de ce gène, ou correspondant à des fragments de ce gène ou de ses différentes formes allèles, pour la mise en oeuvre d'un procédé d'identification des différentes populations ou races bovines, ou de différents troupeaux bovins regroupant chacun 15 plusieurs populations ou races bovines.

20 3. Utilisation de séquences nucléotidiques selon la revendication 1 ou 2, pour la mise en oeuvre d'une méthode permettant de contrôler, voire de certifier, l'appartenance d'un animal à une population ou race bovine particulière, ou à un troupeau bovin particulier, ou, au contraire, permettant de certifier l'exclusion de cet animal de cette population ou race, ou de ce troupeau particulier.

25 4. Utilisation de séquences nucléotidiques selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que les populations ou races bovines ou troupeaux bovins sont d'origine française.

30 5. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4 :
- de la séquence nucléotidique correspondant à la forme allèle *si* représentée par SEQ ID NO : 3, codant pour la protéine bovine *si* représentée par SEQ ID NO : 4, ou à des fragments de cette forme allèle comprenant la mutation G93A par rapport au gène *SI*, pour la mise en oeuvre d'une méthode permettant de contrôler, voire de certifier, l'appartenance d'un animal à la race charolaise,

5 – de la séquence nucléotidique correspondant à la forme allélique *si*, représentée par SEQ ID NO : 5, codant pour la protéine bovine *si*, représentée par SEQ ID NO : 6, ou à des fragments de cette forme allélique comprenant une délétion des trois nucléotides TTC situés aux positions 82, 83 et 84 par rapport au gène *SI*, pour la mise en œuvre d'une méthode permettant de contrôler, voire de certifier, l'appartenance d'un animal à la race simmental,

10 – de la séquence nucléotidique correspondant au gène *SI* bovin représenté par SEQ ID NO : 1, ou à des fragments de ce gène, pour la mise en œuvre d'une méthode permettant de certifier l'exclusion d'un animal de la race charolaise.

15 6. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 5, de fragments des séquences nucléotidiques correspondant aux formes alléliques *SI*, *si*, et *si₁*, représentées respectivement par SEQ ID NO : 1, 3, et 5, lesdits fragments étant choisis parmi ceux d'environ 10 à 300 nucléotides contenant les nucléotides situés aux positions 82 à 93 desdites séquences.

20 7. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 6, de fragments des séquences nucléotidiques correspondant aux formes alléliques *SI*, *si*, et *si₁*, lesdits fragments étant choisis parmi ceux de 294 nucléotides délimités par les nucléotides situés aux positions 9 et 302 des séquences SEQ ID NO : 1 et 3, ces fragments étant représentés respectivement par les séquences SEQ ID NO : 7, et SEQ ID NO : 8, et le fragment de 291 nucléotides délimité par les nucléotides situés aux positions 9 et 299 de la séquence SEQ ID NO : 5, ce fragment étant représenté par la séquence SEQ ID NO : 9.

25 8. Utilisation d'amorces nucléotidiques permettant d'amplifier le nombre de copies du gène *SILVER*, ou des différentes formes alléliques de ce gène, ou des fragments de ce gène ou de ses différentes formes alléliques, tels que définis dans l'une des revendications 1 à 7, pour la mise en œuvre d'un procédé d'identification des différentes populations ou races des mammifères ruminants tels que les bovins, les ovins, et les caprins.

9. Utilisation d'amorces nucléotidiques selon la revendication 8, sous forme de couples d'amorces 5'-3', ces couples étant tels que :

– l'amorce 5' est choisie parmi l'amorce SIL10 représentée par la séquence SEQ ID NO : 10 suivante :

5' GTTGCTGGAAAGGAAGAACAGGATGGATCTG 3'

ou toute séquence dérivée de cette séquence SEQ ID NO : 10, notamment par suppression et/ou substitution et/ou addition d'un ou plusieurs nucléotides, ladite séquence dérivée s'hybridant, tout comme la séquence SEQ ID NO : 10, avec tout ou partie de la séquence nucléotidique complémentaire des séquences nucléotidiques délimitées par les nucléotides situés aux positions 9 et 38 des séquences SEQ ID NO : 1, 10 3, et 5,

– l'amorce 3' est choisie parmi l'amorce SIL8 représentée par la séquence SEQ ID NO : 11 suivante :

5' CAGTCCCAAGTGCCTGAACACACATGCACC 3'

ou toute séquence dérivée de cette séquence SEQ ID NO : 11, notamment par suppression et/ou substitution et/ou addition d'un ou plusieurs nucléotides, ladite séquence dérivée s'hybridant, tout comme la séquence SEQ ID NO : 11, avec tout ou partie des séquences nucléotidiques délimitées par les nucléotides situés aux positions 276 et 302 des séquences SEQ ID NO : 1, 3, et par les nucléotides situés aux positions 20 273 et 299, de la séquence SEQ ID NO : 5.

10. Séquence nucléotidique caractérisée en ce qu'elle correspond au gène *SI* bovin représenté par SEQ ID NO : 1, ou aux fragments suivants du gène *SI* :

– tout fragment choisi parmi ceux d'environ 10 à 300 nucléotides contenant les nucléotides situés aux positions 82 à 93 de la séquence SEQ ID NO : 1,
25 – le fragment SEQ ID NO : 7 de 294 nucléotides délimité par les nucléotides situés aux positions 9 et 302 de la séquence SEQ ID NO : 1.

11. Séquence nucléotidique caractérisée en ce qu'elle correspond au gène *si* bovin représenté par SEQ ID NO : 3, ou aux fragments suivants du gène *si* :

– tout fragment choisi parmi ceux d'environ 10 à 300 nucléotides contenant les nucléotides situés aux positions 82 à 93 de la séquence SEQ ID NO : 3,

– le fragment SEQ ID NO : 8 de 294 nucléotides délimité par les nucléotides situés aux positions 9 et 302 de la séquence SEQ ID NO : 3.

5 12. Séquence nucléotidique caractérisée en ce qu'elle correspond au gène *si₁*,

bovin représenté par SEQ ID NO : 5, ou aux fragments suivants du gène *si₁* :

- tout fragment choisi parmi ceux d'environ 10 à 300 nucléotides contenant les nucléotides situés aux positions 82 à 93 de la séquence SEQ ID NO : 5,
- le fragment SEQ ID NO : 9 de 291 nucléotides délimité par les nucléotides situés aux positions 9 et 299 de la séquence SEQ ID NO : 5.

10

13. Séquence nucléotidique caractérisée en ce qu'elle comprend :

- la séquence nucléotidique SIL10 représentée par la séquence SEQ ID NO : 10 suivante :

5' GTTGCTGGAAGGAAGAACAGGATGGATCTG 3'

15

ou toute séquence dérivée de cette séquence SEQ ID NO : 10, notamment par suppression et/ou substitution et/ou addition d'un ou plusieurs nucléotides, ladite séquence dérivée s'hybridant, tout comme la séquence SEQ ID NO : 10, avec tout ou partie de la séquence nucléotidique complémentaire des séquences nucléotidiques délimitées par les nucléotides situés aux positions 9 et 38 des séquences SEQ ID NO : 1, 3, et 5,

20

- la séquence nucléotidique SIL8 représentée par la séquence SEQ ID NO : 11 suivante :

5' CAGTCCCAAGTGCCTGAACACACATGCACC 3'

25

ou toute séquence dérivée de cette séquence SEQ ID NO : 11, notamment par suppression et/ou substitution et/ou addition d'un ou plusieurs nucléotides, ladite séquence dérivée s'hybridant, tout comme la séquence SEQ ID NO : 11, avec tout ou partie des séquences nucléotidiques délimitées par les nucléotides situés aux positions 276 et 302 des séquences SEQ ID NO : 1, 3, et par les nucléotides situés aux positions 273 et 299, de la séquence SEQ ID NO : 5.

30

14. Couples d'amorces, dont chacune des deux amorces comprend, indépendamment l'une de l'autre, environ 10 à environ 30 nucléotides, caractérisés en ce

qu'ils sont choisis de telle façon que l'une des deux séquences d'un couple d'amorces s'hybride avec une séquence d'environ 10 à environ 30 nucléotides comprise dans la séquence nucléotidique complémentaire de la séquence délimitée par les nucléotides situés aux positions 1 et environ 60 des séquences nucléotidiques SEQ ID NO : 1, 3, et 5, tandis que l'autre séquence de ce même couple s'hybride avec une séquence d'environ 10 à environ 30 nucléotides comprise entre le nucléotide situé en position 94 et le dernier des nucléotides des séquences SEQ ID NO : 1, 3, et 5.

10 15. Couples d'amorces pour l'amplification génique selon la revendication 10, caractérisé en ce que :

- l'une des amorces est choisie parmi les séquences comprenant la séquence SIL10 représentée par SEQ ID NO : 10, ou toute séquence dérivée de cette dernière, selon la revendication 13, ladite amorce étant avantageusement marquée, notamment de manière radioactive ou fluorescente,
- tandis que l'autre amorce est choisie parmi les séquences comprenant la séquence SIL8 représentée par SEQ ID NO : 11, ou toute séquence dérivée de cette dernière, selon la revendication 13.

20 25 16. Procédé d'identification de populations ou races des mammifères ruminants tels que les bovins, les ovins, et les caprins, ledit procédé étant effectué à partir d'un échantillon biologique prélevé sur l'animal, notamment à partir de sperme, embryon, sang, lait, poils, carcasse, ou viande, ou autres produits dérivés de ces derniers, et permettant de contrôler, voire de certifier, l'appartenance ou la non-appartenance de l'animal sur lequel a été prélevé ledit échantillon biologique à une population ou race de mammifères ruminants, ce procédé comprenant :

- une étape d'amplification du nombre de copies des différentes formes allèles du gène SILVER, à savoir des allèles *SI*, et/ou *si*, et/ou *si₁*, et/ou de fragments de ces formes allèles, spécifiques d'une population ou race de mammifères ruminants déterminés, et susceptibles d'être présents dans ledit échantillon biologique,
- une étape de détection desdites formes allèles ou fragments de ces dernières.

qu'ils sont choisis de telle façon que l'une des deux séquences d'un couple d'amorces s'hybride avec une séquence d'environ 10 à environ 30 nucléotides comprise dans la séquence nucléotidique complémentaire de la séquence délimitée par les nucléotides situés aux positions 1 et environ 60 des séquences nucléotidiques SEQ ID NO : 1, 3, et 5, tandis que l'autre séquence de ce même couple s'hybride avec une séquence d'environ 10 à environ 30 nucléotides comprise entre le nucléotide situé en position 94 et le dernier des nucléotides des séquences SEQ ID NO : 1, 3, et 5.

5

15. Couples d'amorces pour l'amplification génique selon la revendication 14, caractérisé en ce que :

10

– l'une des amorces est choisie parmi les séquences comprenant la séquence SIL10 représentée par SEQ ID NO : 10, ou toute séquence dérivée de cette dernière, selon la revendication 13, ladite amorce étant avantageusement marquée, notamment de manière radioactive ou fluorescente,

15

– tandis que l'autre amorce est choisie parmi les séquences comprenant la séquence SIL8 représentée par SEQ ID NO : 11, ou toute séquence dérivée de cette dernière, selon la revendication 13.

20

16. Procédé d'identification de populations ou races des mammifères ruminants tels que les bovins, les ovins, et les caprins, ledit procédé étant effectué à partir d'un échantillon biologique prélevé sur l'animal, notamment à partir de sperme, embryon, sang, lait, poils, carcasse, ou viande, ou autres produits dérivés de ces derniers, et permettant de contrôler, voire de certifier, l'appartenance ou la non-appartenance de l'animal sur lequel a été prélevé ledit échantillon biologique à une population ou race de mammifères ruminants, ce procédé comprenant :

25

– une étape d'amplification du nombre de copies des différentes formes alléliques du gène *SILVER*, à savoir des allèles *SI*, et/ou *si*, et/ou *si₁*, et/ou de fragments de ces formes alléliques, spécifiques d'une population ou race de mammifères ruminants déterminés, et susceptibles d'être présents dans ledit échantillon biologique,

30

– une étape de détection desdites formes alléliques ou fragments de ces dernières.

17. Procédé d'identification selon la revendication 16, caractérisé en ce que l'étape d'amplification du nombre de copies des différentes formes allèles du gène *SILVER*, ou des fragments de ces formes allèles, est effectué à l'aide d'un couple d'amorces selon la revendication 14 ou 15.

5

18. Procédé d'identification selon la revendication 16 ou 17, caractérisé en ce que :

- la détection d'un génotype comprenant l'allèle *si* dans l'échantillon biologique étudié, permet de certifier que ledit échantillon provient d'un animal appartenant à la race charolaise ou ayant au moins un descendant de race charolaise,
- la détection d'un génotype comprenant l'allèle *si₁* dans l'échantillon biologique étudié, permet de certifier que ledit échantillon provient d'un animal appartenant à la race simmental ou ayant au moins un descendant de race simmental,
- la détection d'un génotype comprenant l'allèle *SI*, permet de certifier que ledit échantillon ne provient pas d'un animal de la race charolaise.

10

15

20

19. Kit pour la mise en oeuvre d'un procédé selon l'une des revendications 16 à 18, caractérisé en ce qu'il comprend au moins un couple d'amorces selon la revendication 14 ou 15, et le cas échéant les réactifs nécessaires à la mise en oeuvre de la réaction d'amplification du nombre de copies des différentes formes allèles du gène *SILVER*.

1/9

29	5' UTR	M	D	L	V	L	R	K	Y	L	L	10							
	GGTCTTTGGTTGCTGGAAGGAAGAACAGG	ATG	GAT	CTG	GTG	CTG	AGA	AAA	TAC	CTT	CTC	30							
SIL5	→																		
H	V	A	L	M	G	V	L	L	A	V	R	T	T	E	G	P	R	28	
CAT	GTG	GCT	CTG	ATG	GGT	GTT	CTT	CTG	GCT	GTA	AGG	ACC	ACA	GAA	GGG	CCC	AGA	84	
D	R	D	W	L	G	V	S	R	Q	L	R	I	K	A	W	N	R	46	
GAC	AGG	GAC	TGG	CTT	GGT	GTC	TCA	AGG	CAG	CTC	AGA	ATT	AAA	GCA	TGG	AAC	AGA	138	
Q	L	Y	P	E	W	T	E	S	Q	G	P	D	C	W	R	G	G	64	
CAG	CTG	TAT	CCA	GAG	TGG	ACA	GAA	AGC	CAG	GGG	CCT	GAC	TGC	TGG	AGA	GGT	GCG	192	
H	I	S	L	K	V	S	N	D	G	P	T	L	I	G	A	N	A	82	
CAC	ATA	TCC	CTG	AAG	GTC	AGC	AAT	GAT	GGG	CCT	ACA	CTG	ATT	GGG	GCA	AAT	GCT	246	
S	F	S	I	A	L	H	F	P	K	S	Q	K	V	L	P	D	G	100	
TCC	TTC	TCT	ATT	GCC	TTG	CAC	TTT	CCT	AAA	AGC	CAA	AAG	GTG	CTG	CCA	GAT	GGG	300	
Q	V	I	W	A	N	N	T	I	I	N	G	S	Q	V	W	G	G	118	
CAG	GTC	ATC	TGG	GCC	AAC	AAC	ACC	ATC	ATC	AAT	GGG	AGC	CAG	GTG	TGG	GGA	GGA	354	
Q	L	V	Y	P	Q	E	P	D	D	T	C	I	F	P	D	G	E	136	
CAG	CTG	GTA	TAT	CCC	CAA	GAA	CCT	GAT	GAT	ACC	TGC	ATC	TTC	CCC	GAT	GGG	GAG	408	
P	C	P	S	G	P	L	S	Q	K	R	C	F	V	Y	V	W	K	154	
CCC	TGC	CCT	TCT	GGC	CCT	CTA	TCT	CAG	AAA	AGA	TGC	TTT	GTT	TAT	GTC	TGG	AAG	462	
T	W	D	Q	Y	W	Q	V	L	G	G	P	V	S	G	L	S	I	172	
ACC	TGG	GAC	CAA	TAC	TGG	CAA	GTT	CTG	GGG	GGC	CCA	GTG	TCT	GGA	CTG	AGC	ATC	516	
G	T	D	K	A	M	L	G	T	Y	N	M	E	V	T	V	Y	H	190	
GGG	ACA	GAC	AAG	GCA	ATG	CTG	GGC	ACA	TAT	AAC	ATG	GAA	GTG	ACT	GTC	TAC	CAC	570	
R	R	G	S	Q	S	Y	V	P	L	A	H	S	S	S	A	F	T	208	
CGC	CGG	GGG	TCC	CAG	AGC	TAT	GTG	CCC	CTC	GCT	CAC	TCC	AGT	TCA	GCC	TTC	ACC	624	
I	T	D	Q	V	P	F	S	V	S	V	S	Q	L	Q	A	L	D	226	
ATT	ACT	GAC	CAG	GTG	CCC	TTC	TCT	GTG	AGT	GTG	TCT	CAG	CTG	CAG	GCC	TTG	GAT	678	
G	R	N	K	R	F	L	R	K	Q	P	L	T	F	A	L	Q	L	244	
GGA	AGG	AAC	AAG	CGC	TTC	CTG	AGA	AAG	CAG	CCT	CTG	ACC	TTT	GCC	CTC	CAG	CTC	732	
H	D	P	S	G	Y	L	A	G	A	D	L	S	Y	T	W	D	F	262	
CAT	GAT	CCC	AGT	GGC	TAT	TTG	GCT	GGG	GCT	GAC	CTT	TCC	TAC	ACC	TGG	GAC	TTT	786	
G	D	S	T	G	T	L	I	S	R	A	L	T	V	T	H	T	Y	280	
GGT	GAC	AGT	ACA	GGG	ACC	CTG	ATC	TCT	CGG	GCA	CTC	ACG	GTC	AGT	CAC	ACT	TAC	840	
L	E	S	G	P	V	T	A	Q	V	V	L	Q	A	A	I	P	L	298	
CTA	GAG	TCT	GGC	CCA	GTC	ACT	GCA	CAG	GTG	GTG	CTG	CAG	GCT	GCC	ATT	CCT	CTC	894	
T	S	C	G	S	S	P	V	P	G	T	T	D	R	H	V	T	T	316	
ACC	TCC	TGT	GGC	TCC	TCT	CCA	GTG	CCA	GGC	ACT	ACA	GAT	AGG	CAT	GTG	ACA	ACT	948	
A	E	A	P	G	T	T	A	G	Q	V	P	T	T	E	V	M	G	334	
GCA	GAG	GCT	CCT	GGA	ACC	ACA	GCA	GCT	GGC	CAA	GTG	CCT	ACT	ACA	GAA	GTC	ATG	GGC	1002
T	T	P	G	Q	V	P	T	A	E	A	P	G	T	T	V	G	W	352	
ACC	ACA	CCT	GGC	CAG	GTG	CCA	ACT	GCA	GAG	GCC	CCT	GGC	ACC	ACA	GTT	GGG	TGG	1056	
V	P	T	T	E	D	V	G	T	T	P	E	Q	V	A	T	S	K	370	
GTG	CCA	ACC	ACA	GAG	GAT	GTA	GGT	ACC	ACA	CCT	GAG	CAG	GTG	GCA	ACC	TCC	AAA	1110	
V	L	S	T	T	P	V	E	M	P	T	A	K	A	T	G	R	T	388	
GTC	TTA	AGT	ACA	ACA	CCA	GTG	GAG	ATG	CCA	ACT	GCA	AAA	GCT	ACA	GGT	AGG	ACA	1164	

Figure 1

2/9

P	E	V	S	T	T	E	P	S	G	T	T	V	T	Q	G	T	T	406
CCT	GAA	GTG	TCA	ACT	ACA	GAG	CCC	TCT	GGA	ACC	ACA	GTT	ACA	CAG	GGA	ACA	ACT	1218
P	E	L	V	E	T	T	A	G	E	V	S	T	P	E	P	A	G	424
CCA	GAG	CTG	GTG	GAG	ACC	ACA	GCT	GGA	GAG	GTG	TCC	ACT	CCT	GAG	CCT	GCG	GGT	1272
S	N	T	S	S	F	M	P	T	E	G	T	A	G	S	L	S	P	442
TCA	AAT	ACT	AGC	TCA	TTC	ATG	CCT	ACA	GAA	GGT	ACT	GCA	GGC	TCC	CTG	AGT	CCC	1326
L	P	D	D	T	A	T	L	V	L	E	K	R	Q	A	P	L	D	460
CTG	CCG	GAT	GAC	ACT	GCC	ACC	TTA	GTC	CTG	GAG	AAG	CGC	CAA	GCC	CCC	CTG	GAT	1380
C	V	L	Y	R	Y	G	S	F	S	L	T	L	D	I	V	Q	G	478
TGT	GTT	CTG	TAT	CGC	TAT	GGC	TCC	TTT	TCC	CTC	ACC	CTG	GAC	ATT	GTC	CAG	GGT	1434
I	E	S	A	E	I	L	Q	A	V	S	S	S	E	G	D	A	F	496
ATT	GAG	AGT	GCT	GAG	ATC	CTA	CAG	GCT	GTG	TCA	TCC	AGT	GAA	GGA	GAT	GCA	TTT	1488
E	L	T	V	S	C	Q	G	G	L	P	K	E	A	C	M	D	I	514
GAG	CTG	ACT	GTG	TCT	TGC	CAA	GGC	GGG	CTA	CCC	AAG	GAA	GCC	TGC	ATG	GAC	ATC	1542
S	S	P	G	C	Q	L	P	A	Q	R	L	C	Q	P	V	P	P	532
TCA	TCG	CCA	GGG	TGT	CAG	CTG	CCT	GCC	CAG	CGG	CTG	TGT	CAG	CCT	GTG	CCC	CCC	1596
S	P	A	C	Q	L	V	L	H	Q	V	L	K	G	G	S	G	T	550
AGC	CCA	GCC	TGC	CAG	CTG	GTT	TTG	CAC	CAG	GTA	CTG	AAG	GGT	GGC	TCA	GGG	ACC	1650
Y	C	L	N	V	S	L	A	D	A	N	S	L	A	M	V	S	T	568
TAC	TGC	CTC	AAT	GTG	TCT	TTG	GCT	GAT	GCC	AAT	AGC	CTG	GCG	ATG	GTC	AGC	ACC	1704
<u>SIL3</u> →																		
Q	L	V	M	P	G	Q	E	A	G	L	R	Q	A	P	L	F	V	586
CAG	CTT	GTC	ATG	CCT	GGG	CAA	GAA	GCA	GGC	CTC	AGG	CAG	GCT	CCT	CTG	TTC	GTG	1758
G	I	L	L	V	L	T	A	L	L	L	A	S	L	I	Y	R	R	604
GGC	ATC	TTG	CTG	GTG	CTA	ACA	GCT	TTG	TTG	CTT	GCA	TCT	CTG	ATA	TAC	AGG	CGA	1812
R	L	M	K	Q	G	S	A	V	P	L	P	Q	L	P	H	G	R	622
AGA	CTT	ATG	AAG	CAA	GGC	TCA	GCA	GTC	CCC	CTT	CCC	CAG	CTG	CCA	CAC	GGT	AGA	1866
T	Q	W	L	R	L	P	W	V	F	R	S	C	P	I	G	E	S	640
ACC	CAG	TGG	CTA	CGT	CTG	CCC	TGG	GTC	TTC	CGC	TCT	TGC	CCC	ATT	GGT	GAG	AGC	1920
K	P	L	L	S	G	Q	Q	V	*	←	←	←	←	←	SIL7	649		
AAA	CCC	CTC	CTC	AGT	GGA	CAG	CAG	GTC	TGA	GTG	CTC	TTA	TGT	GAA	GTC	ATG	ATT	1974
<u>SIL4</u> →																		
TAC	CCA	GGT	GGA	CAG	CAA	GGC	CTG	TCT	TTT	CTC	TGG	TCT	TCC	CTC	AGA	GAC	TAC	2028
←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	
CAT	TGC	CTG	AAA	TAA	AGA	CTC	AGA	ACT	TG	SIL9	Poly(A)	3'UTR	2057					

Figure 1 (suite)

SIL10

GTTGCTGGAAGGAAGAACAGGATGGATCTGGTGCTGAGAAAATACCTCTCATGTGGCTCTGATGGGTGTTCTCTGGC 80
 TGTAAAGGACCACAGAAGGTGAGTGTGGGATGTTGGACATGAACAAGTGTGAATTGGGTTGCACACCTGCTCTGGTTT 160
 TCTCTCCCTAAATGGAAGATATCAGTAGTGCTTCAGGTGTCCTCACCCACCCATTGATTTAGTGAGGACATGGCAACTGA 240
 GCTCCCTCCCCACATGAAGATTGGGTGCATGTGTTCAGGCACTTGGGACTGAACCTGAAAACAACCCATCTACCTG 320
 ← SIL8 ←
 GATGGGTGAGAGAACAGTATGTCCTCGTGGCCCTAATTGAGATGCTCTGAATAGTGAGCTGGAACATGGGTGCCAAGG 400
 TAGTAAAATGAGTGGAAACTCATTAGGCTTGTCTCAGGCACTTGGGATAGGGTATTAGGAGATAGAGAAAGATAGGA 480
 GATAGGAGAAAGGGAGAAAGAGGATGTGGTATTGGATAGAAGGGTAATGAGGCACCTCATCCCCCTCTTGGGATGGGCATG 560
 GGTGAACACAGCCCAGGCTTTGTTCTGGGCTGGAAGAGACAGGCAGAAGGGTCTCAGCTGAGCATTGAAAGGGC 640
 TCTGGGGATTGGGCCTCGTACAGGAGCAAGGCGGGTGGGTGGGATGGTGAGAGGGTCTGGAATGTCCCCTGCTGC 720
 TCTGAGGAGGGAGGATTGGGAGTGGAGAAAGAACATGGGCATCTTATGATTCTCTTGTGGTGGTGGTATTCACTGG 800
 GATAATTCTAGATCCTCCCCAAGAGAACATCAACCAGGTTCTGGTACATGTTAGAGATGGAGTGGAGGATAGTGTGATG 880
 TGCAGAAATATCTACATTGTACCCCAGTCCCCCTTCTCTAGATCCCTGGTCTCACAGACTCTTGGAACTCTCCTTG 960
 ATCTGACTTCCCTCATTCACTGGTGTCAATTCAAGTCTATTCTTTACTATGTTGTTATTGTATTCTGGAAATATCCTG 1040
 TTCATATGTGTCCACCCAGGCTCTAATATGTTGCTTACTTTGGATCCAGATTAAATCATAAGAACAGACATT 1120
 TTTATATAGTCATGAAATTGCACTGGACTGAGTTGATAATTGTTAGTGTGAATTAAACATTGTGTTATTAAGA 1200
 AAAAAAAATATTTTACAGAACCTACTGAATTGAGGGTTAAATAACATGATGTCGGGATTTGCTTTGAAT 1280
 GCTTCAGCCAAAAAACAAACGAACAAACAAAAATAAGGATAGATAAGCAAATGTGACAAAATGCTGATAGTGTGGAC 1360
 CTTGGGGAGACATGCAGAGCCATCACATCACTTTTTCAGACATCTTCTGGTCAAGTTATAATCATTGTTGTC 1440
 CCCACTCCCAATTCTACTTGCCTCTAGTCCATCCTCCACTGCTTGCCAAAGTGATCCTCTAAACACAAATCTGAT 1520
 CATATTCAAAAGCTTTGAAGGGTAAGTTTATGGTATATGCCATATATCAGTACAACAAACAAATGTCAGGTGC 1600
 CGTTGCCTACAGGATAAAAGTCAAACCTCTTGCCTGGCACTCCAAGCCCCACTCTATCTTGGCCTCATCTCAT 1680
 GATGTACATCAGCCACATTGCTAGTGTCTGCTCATGGCCTCTGCCTAGAATGCTTATGCCAGCAACTATTACTG 1760
 TCTCTTCAGTCGACCAGAGTCAATTACCTGTTAAATCTATCATTGTTATACATTGTGCAATGTCATTATGGCT 1840
 CATATTAAGCAATGCCCTGGATTATAGTAATTATGTCTATTCTATACATTAAACCTGAACCCCTCAGAAC 1920
 ATTCTTTTCATTCTTAAGTCTTGCACCTAGCCAGTGCCTGGTACGTCGTGGTATTCACTAGATTAAATGCAC 2000
 TTTAAGGAACCTCCCTGTTGTCATCAAGTGGCTAAGGCTCTGTGCTCCAAATGCAGGGGACCAGGGTCAATCTCAGG 2080
 TCAGGGAACTAGATCCCACAGGTACAACATAAGAGTTGCAAGGCCACAACCTGACCTCACATGCCACAACATCGA 2160
 AGATCCCTCGTGCACAACTAAGTCCCTAGTGCAGTTAAATATTTTTAAATGCACTTTGAATGTGAGAATGAATGATG 2240
 TGTCACAGACACTGTTGCTCCCTGAGAAGGGAGTGAGTAATGATTGAGGGCCCTCATAGTATATCTTCTTTAGGAC 2320
 CCAGAGACAGGGACTGGCTTGGTCTCAAGGCAGCTCAGAATTAAAGCATGGAACAGACAGCTGTATCCAGAGTGGACA 2400
 GAAAGCCAGGGCCTGACTGCTGGAGAGGTAGGAACCTGGCAATTCCAGGGAGGATATGGTGGAAATGGGTGGGGAGGG 2480
 GAACGGGGTTGAATGTAATTAGGAAGATAGGGAGGAAAGGCATACAGGGAGGAGAAGCCAAGGGAGCTAATTATGCAG 2560
 CTGCCCTTTCAGGTGGCCACATATCCCTGAAGGTCAGCAATGATGGCCTACACTGATTGGGCAAATGCTTCTCTC 2640
 TATTGCCCTGCACCTTCTAAAGCCAAAGGTGCTGCCAGATGGCAGGTCTGAGGCAACACCATCATCAATG 2720
 GTGAGTACCTCTCCGCCCTCCCAAGGTCCAGAATCCCTGGTATCCCAATGAGCTCAAGGAATCCTCCTCTTT 2800
 TTTTTTTTTTTTACAAATTATATGTAACACATATTCACTGCAGAAAATTAGAAAACACAGATAAACCAAAAGA 2880

Figure 2

4 / 9

AAAAAAATTATAGTCCCAAATGGGCACAGAACCCAGTGGACATAGAAGTTGGATAGACTGGATTAAACTGGTT	2960
ACCAGTATGTGACCCCTGGACAAGTCACTGAATTGTTGTTCTTCATTCCCTTATCTATAGAATGGGATGATAACACT	3040
TTAAAAGGTTCTGTAAAGGATTAATAGTGTAAATATATAAGATTTAGCATAATGCCCTGCTGTGCTTAGTA	3120
CCTTAGTTAGACGCTTGCAACCCATGGACTGTAGCCCACCAGGCCCTGTCCATGTGATTCTGCAGGCAAGAAT	3200
ACTGGAGTGGGTACCATGCACTCCAGGGATCTTCCAACTCAGGGATCGAACCCAGGCTAGCCTACAGTATTA	3280
ATTGATGCTGTTATTTTACTTTATCCCAGTCAGAGCACATCATCCTAGACATTTGATACATGCCCTACCAATT	3360
GTGTCAGTGTAAAGAATATACTGTGTGCTCAGTGGCTCAGTCGTGCTGACTCTTGCAACCCATGGACTGTAGCC	3440
CGCGAAAGCTCCCTGCCATGGATTGCCAGCCAAGAATACTGGACAGGTTGCCATTCTCCAGGGATCTTT	3520
CAACACAGGGATTGAATCCTTGTCTCTGTGTTCCCTGCATTGGCAGGTGTATTCTTACCACTGAGGCCACCTGGGAAAC	3600
CCCTTAAGTATATACACATAAATCTTTATAGTTCCATTCTCCCTCTACCACTCCAAATAGTTATACCAAGGAGAAT	3680
GTATTTGGTAGCTAGGCAGTATTCCGGAGCCCTCTGGGAGTCATGTTAAAGGTTTGGGTACAGTGAGGAATGC	3760
CAGGGATTGAGGGAGACTTGCTGCTTCTTCAGGGACAGGTGTGGGAGGACAGCTGGTATATCCCAAAGAACCTG	3840
ATGATACTGCATCTCCCCGATGGGAGCCCTGCCCTCTGGCCCTCTATCTCAGAAAAGATGCTTTGTTATGCTGG	3920
AAGACCTGGGTAAGAGTTCCCTCTGGCCTGTCATTCACTAAATTCACTTCTCCTACCTGATCCCCTTCTT	4000
TTGGTCTCATCTTAAATTCTGTGAGTTCCCTAATCTTCACTTCCCCATGACTCCTCTCCACAGCACCTAGTC	4080
AACTCTATTATACTTCTGGAGCCCTGCTCCAATTATAGTCCCATCCATGGACCCCTCTCATAAGGACTTTTCC	4160
TGCCCAACATATGCAAGCTTAAACTCTGAAATAACCATCCTGATACATCTCCTGACCTCCTCTGGTTCCATCT	4240
CTAACCCCTGCCCTGACAGTCTCTGGACAGTAACCCCTCCACTCTTCCAAACCTCAGACCAATACTGGCAA	4320
GTTCTGGGGGGCCAGTGTGACTGAGCATCGGGACAGACAAGGAATGCTGGGACATATAACATGGAAGTGTACTGT	4400
CTACCAACGCCGGGGTCCCAGAGCTATGTGCCCCCTCGCTCACTCCAGGTTCAACCTACTGGTAAGGACTGAG	4480
GAGGGGACAAGGCCAGTTGCAGGGCAGGAGAAGGTGGGAGGCTGGACAGGAAGGGAAAGAGGAATGGGTG	4560
TAACCTTACAGGGCAGAACAGGAAGATGTGGCAGAGGATGTGGGCTTGGAGCCGTGAAGGCCAGGCTGG	4640
GTTGGTGAATAATGGCTGTCAAAGAAGAAGCTCACAGAAAGAACTTATGGTCTCACTTCTCTGACTCCAATC	4720
CCAGACCAGGTGCCCTCTGTGAGTGTGCTCAGCTGCAGGCCCTGGATGGAAGGAACAAGCGCTCCTGAGAAAGCA	4800
GCCTCTGACCTTGCCTCCAGCTCATGATCCCAGTGGTATGGCTGGGCTGACCTTCCACACCTGGACTTTG	4880
GTGACAGTACAGGGACCCCTGATCTCTGGCACTCACGGTCACTCACACTTACCTAGAGTCTGCCAGTCAGCACAG	4960
GTGGTGCTGCCAGGCTGCCATTCTCTCACCTCTGTGGCTCCTCTCCAGTCCAGGCACTACAGATAGCTGACAAC	5040
TGCAAGGCTCTGGAAACCACAGCTGCCAAGTGCCTACTACAGAAGTCATGCCACACCTGCCAGGTGCCAACTG	5120
CAGAGGCCCTGGCACCACAGTTGGTGGGTGCCAACACAGAGGATGTAGGTACCAACACTGAGCAGGTGGCAACCTCC	5200
AAAGTCTTAAGTACAACACCACTGGAGATGCCAACTGCAAAAGCTACAGGTAGGACACCTGAAGTGTCAACTACAGAGCC	5280
CTCTGGAAACCACAGTTACACAGGGAAACAACCTCCAGAGCTGGTGGAGACCACAGCTGGAGAGGTGTCCACTCCTGAGCCTG	5360
CGGGTTCAAATACTAGCTCATTGCTACAGAAGGTACTGCAGGTAAGGGGCCACCATGAATGAGTTCATAGAGGTG	5440
GGGCATTGTCACAGCTGTAAAGACCTGAAAGAATTGCTCAGGACCCAGATGTTACTCAATCTTAGCTGAGTGGAG	5520
TCCCTCAGAACTTCACTGGTTAAACCCCTAAGTCCCTTAATGGCACAGAAATAGATCCAGAGTTCAAGGAAACC	5600
AGGGTCTCTCTAGGCCAGGGTAGAGAGCTTATTCTCTTCTGAAAGAGAAGTTCAGGAAGCAGTGTGATCATT	5680
GGTGGTGGTGCTCAGTCATGTCAGTCTGACTCTTGTGACCTCATGGACTATGCCACAGGCTCCTCTGTCATAGAATTCT	5760

Figure 2 (suite 1)

5 / 9

CCAGGCAAGAACACTGGAGTGGTGGCCATTCCTCTCCAGGGATTTCCTGCCAGGGATAAACCGAATTGGCA	5840
GGTGGATTCTTACCGAGCCACCTAGAAAGTCCCATGTGATCATTAGATAATACTTACCTCATTCTGATTAAGTG	5920
TAACACAGAAATCTTCTGACACCACTCCCACCCCTGGATTCCATCCAAAGTAGGTTACCTGGAAATTGTGGTAGG	6000
AATACTAAAAGGGAGAAGTGAGATAGTGACACTATGACTTAACACATGTCAAATGTCGACCCAGGACCTGGCACAGTG	6080
TAGGGTGTGATAAACATTGGATGTCTAAAATTCTGACTCTAACCCCTGTGACTCTGGGCAGTCATTCTCTGGGCCT	6160
TTCTTATCTAAAAATGAGAGTTCCAGCTTGTGATTCTAAGCCTGGATCCAGTAGCTCTGACTCTACCTGGAA	6240
AAATGCTTGTGGCCTGTTTCAGGTTAGTCATTGCTTTGACTTGCCTCTTAAATCCTCCTCCAGGCTCCCTG	6320
AGTCCCCTGCCGGATGACACTGCCACCTTAGCCTGGAGAACGCCAAGCCCCCTGGATTGTGTTCTGTATCGCTATGG	6400
CTCCTTCCCTCACCCCTGGACATTGTCGGAGTCAGCTGCCTACATTGCGTAAGCTGGGGAGGCCTGTGCTGC	6480
TTAGGGTTGCCAGTGGAAAGCACACCTGGAAAGGAATTACTCACCTGGACAAGGAGAATACCCAGATCCCAGGGTTCA	6560
TATGAAGGCAGAATGGGATTAGGGAGGCAGCCCGAGGACCTTCTGGCATGGCCTTGGGGAGGATAAGTAGAGGAGT	6640
CTCAGACTAAAAAAATCTGCACTTGCAGAGGGTATTGAGACTGCTGAGATCCTACAGGCTGTGTCATCCAGTGAAG	6720
GAGATGCATTGAGCTGACTGTCTGCCAAGGCCGGTGAGTGTCCACGGTTGCCCTGAGAACTCCTGGGTGACTGC	6800
TGTCCTGTTCTCGGTGCTAGTGTCCCTCCAGATCCCTGACGTAAAGCTGACATCTCTCCAGGCTACCCAGGAAG	6880
CCTGCATGGACATCTCATGCCAGGGTGTAGCTGCCAGGCCAGGCTGTGTCAGCCTGTGCCAGGCCAGCCTGC	6960
CAGCTGGTTTGACCAAGGTACTGAAGGGTGGCTCAGGGACCTACTGCCCTCAATGTGTCCTGGCTGATGCCAATAGCCT	7040
GGCGATGGTCAGCACCCAGTTGTCATGCCCTGGTAGGTAGTGGACAAGAGGTAGGATGAAGACACGGGGAGATGGTAGA	7120
GGTTACCTACTAGAGGAAGCAGACACTGAATGCCAGCGTATCTGGATTCCACCCATAGGCAAGAAGCAGGCCAGGC	7200
AGGCTCCTCTGTCGGCATCTGCTGGCTAACAGCTTGTGCTGATCTCTGATATAAGGTGAGATCCCCGC	7280
CATCCTGCTCCCACCTCTTACCCCTTATTACACCACACTCTCCATGGAAAGAAGAACCAACCCCTTGGG	7360
AAAGTGTAGAGTCCAAGAAAGAGCCAGACTTGAAGTCAACAGGTCTAGGCTGCAGTCTGCTGGGGACCTGGGG	7440
AAAGTCATTAACCCCTGAGCCACTGAAAGTAGGAAACATAATACCTGTCCTGCTGGGCTGTTTCAGGGCTCTAGAC	7520
AATGTGAGTAAACACCTGTTCTGAAACAAAAGTGAATAATGATGATCTCAATGACTGTTGTTATGAATAATATCAA	7600
CAGTGGAGAAGAAACTCAGTGAACTGAGTTCTCACCTGCCAGAAAGGCAAATCCCTAGGCCTGGAGGGCTGAGGTCTCA	7680
AAGCAGGGAGCCTGTAGGGTAGAGGGAAATGGTCAGAGCTTACCATAAACATAAGAGAGGATAAACCCCTGTTGGTGA	7760
AAGAGGAGGGAGCCAGGATCAAGACCAAGTCAACCTGGTTATGGTTAGTCTTTTTAGAGAAGCACAAGAGGT	7840
TGCCATTGACCACCACTAACCAAGTATCCCTGCTTCTCCAAATATCAGGCGAAGACTTATGAAGCAAGGCTCACCAGTC	7920
CCCCCTCCCCAGCTGCCACACGGTAGAACCCAGTGGCTACGTCTGCCCTGGCTCTCGCTTGGCCCATGGTGAGAG	8000
CAAACCCCTCCTAGTGGACAGCAGGTCTGAGTGCTTATGTGAAGTCATGATTACCCAGGTGGACAGCAAGGCTGT	8080
CTTTCTGGCTTCCCTAGAGACTACCATTGCCCTGAAATAAGACTCAGAATTG	8138

Figure 2 (suite 2)

6/9

CDNA CH	GGTCTTGTTGCTGGAAGGAAGAACAGGATGGATCTGGTGTGAGAAAATACCTTCCTCC	60
CDNA RPE1	-----	
CDNA CH	ATGTGGCTCTGATGGGTGTTCTTCTGGCTGTAAGGACCAACAGAAGGACCCAGAGACAGGG	120
CDNA RPE1	-----	
CDNA CH	ACTGGCITGGTGTCTCAAGGCAGCTCAGAATTAAAGCATGGAACAGACAGCTGTATCCAG	180
CDNA RPE1	-----	
CDNA CH	AGTGGACAGAAAGCCAGGGCCTGACTGCTGGAGAGGTGGCACATATCCCTGAAGGTCA	240
CDNA RPE1	-----	
CDNA CH	GCAATGATGGGCCTACACTGATTGGGCAAATGCTTCCTCTATTGCCTTGCACTTC	300
CDNA RPE1	-----	
CDNA CH	CTAAAAGCCAAAAGGTGCTGCCAGATGGGCAGGTCACTGGGCCAACAACACCATCATCA	360
CDNA RPE1	-----	
CDNA CH	ATGGGAGCCAGGTGTGGGAGGGACAGCTGGTATATCCCCAAGAACCTGATGATACTGCA	420
CDNA RPE1	-----	
CDNA CH	TCTTCCCCGATGGGAGCCCTGCCCTCTGGCCCTCTATCTCAGAAAAGATGCTTTGTTT	480
CDNA RPE1	-----	
CDNA CH	ATGTCTGGAAGACCTGGACCAATACTGGCAAGTTCTGGGGGGCCAGTGTCTGGACTGA	540
CDNA RPE1	-----	
CDNA CH	CCAATACTGGCAAGTTCTGGGGGGCCAGTGTCTGGACTGA	41
CDNA RPE1	*****	
CDNA CH	GCATCGGGACAGACAAGGCAATGCTGGCACATATAACATGGAAGTGACTGTCTACCACC	600
CDNA RPE1	GCATCGGGACAGACAAGGCAATGCTGGCACATATAACATGGAAGTGACTGTCTACCACC	101
CDNA CH	*****	
CDNA RPE1	*****	
CDNA CH	GCCGGGGGTCCAGAGCTATGTGCCCTCGCTCACTCCAGTTCAGCCTTCACCATTACTG	660
CDNA RPE1	GCCGGGGGTCCAGAGCTATGTGCCCTCGCTCACTCCAGTTCAGCCTTCACCATTACTG	161
CDNA CH	*****	
CDNA RPE1	*****	
CDNA CH	ACCAGGTGCCCTCTCTGTGAGTGTCTCAGCTGCAGGCCTGGATGGAAGGAACAAGC	720
CDNA RPE1	ACCAGGTGCCCTCTCTGTGAGTGTCTCAGCTGCAGGCCTGGATGGAAGGAACAAGC	221
CDNA CH	*****	
CDNA RPE1	*****	
CDNA CH	GCTTCCTGAGAAAGCAGCCTCTGACCTTGGCAGCTCCATGATCCAGTGGCTATT	780
CDNA RPE1	GCTTCCTGAGAAAGCAGCCTCTGACCTTGGCAGCTCCATGATCCAGTGGCTATT	281
CDNA CH	*****	
CDNA RPE1	*****	
CDNA CH	TGGCTGGGCTGACCTTCCCTACACCTGGACTTGGTACAGTACAGGGACCCCTGATCT	840
CDNA RPE1	TGGCTGGGCTGACCTTCCCTACACCTGGACTTGGTACAGTACAGGGACCCCTGATCT	341
CDNA CH	*****	
CDNA RPE1	*****	
CDNA CH	CTCGGGCACTCACGGTCACTCACACTACCTAGAGTCTGGCCCACTGCACAGGTGG	900
CDNA RPE1	CTCGGGCACTCACGGTCACTCACACTACCTAGAGTCTGGCCCACTGCACAGGTGG	401
CDNA CH	*****	
CDNA RPE1	*****	
CDNA CH	TGCTGCAGGCTGCCATTCCCTCACCTCCTGTGGCTCCTCTCCAGTTCCAGGCACACTACAG	960
CDNA RPE1	TGCTGCAGGCTGCCATTCCCTCACCTCCTGTGGCTCCTCTCCAGTTCCAGGCACACTACAG	461
CDNA CH	*****	
CDNA RPE1	*****	

Figure 3

7/9

CDNA CH	ATAGGCATGTGACAACGTGCAAGAGGCTCTGGAAACCACAGCTGGCCAAGTGCCTACTACAG	1020
CDNA RPE1	ATAGGCATGTGACAACGTGCAAGAGGCTCTGGAAACCACAGCTGGCCAAGTGCCTACTACAG	521

CDNA CH	AAGTCATGGCACCACACCTGGCAGGTGCCACTGCAGAGGCCCTGGCACACAGTTG	1080
CDNA RPE1	AAGTCATGGCACCACACCTGGCAGGTGCCACTGCAGAGGCCCTGGCACACAGTTG	581

CDNA CH	GGTGGGTGCCAACACAGAGGATGTAGGTACCAACCTGAGCAGGTGGCAACCTCCAAG	1140
CDNA RPE1	GGTGGGTGCCAACACAGAGGATGTAGGTACCAACCTGAGCAGGTGGCAACCTCCAAG	641

CDNA CH	TCTTAAGTACAACACCAGTGGAGATGCCAAGTGCACAAAGCTACAGGTAGGACACCTGAAG	1200
CDNA RPE1	TCTTAAGTACCAACACCAGTGGAGATGCCAAGTGCACAAAGCTACAGGTAGGACACCTGAAG	701

CDNA CH	TGTCAACTACAGAGCCCTCTGGAACCAACAGTTACACAGGGAACAACTCCAGAGCTGGTGG	1260
CDNA RPE1	TGTCAACTACAGAGCCCTCTGGAACCAACAGTTACACAGGGAACAACTCCAGAGCTGGTGG	761

CDNA CH	AGACCACAGCTGGAGAGGTGTCCACTCCTGAGCCTGCCGGTCAAATACTAGCTCATTCA	1320
CDNA RPE1	AGACCACAGCTGGAGAGGTGTCCACTCCTGAGCCTGCCGGTCAAATACTAGCTCATTCA	821

CDNA CH	TGCCTACAGAAGGTACTGCAGGCTCCCTGAGTCCCCCTGCCGGATGACACTGCCACCTTAG	1380
CDNA RPE1	TGCCTACAGAAGGTACTGCAGGCTCCCTGAGTCCCCCTGCCGGATGACACTGCCACCTTAG	881

CDNA CH	TCCTGGAGAACGCCAACGCCCTGGATTGTGTTCTGTATCGCTATGGCTCCTTTCCC	1440
CDNA RPE1	TCCTGGAGAACGCCAACGCCCTGGATTGTGTTCTGTATCGCTATGGCTCCTTTCCC	941

CDNA CH	TCACCCCTGGACATTGTCAGGGTATTGAGAGTGCTGAGATCCTACAGGCTGTGTCACTCCA	1500
CDNA RPE1	TCACCCCTGGACATTGTC---AGTATTGAGAGTGCTGAGATCCTACAGGCTGTGTCACTCCA	998

CDNA CH	GTGAAGGAGATGCATTGAGCTGACTGTCTTGCCTAGGCGGGCTACCCAAGGAAGCCT	1560
CDNA RPE1	GTGAAGGAGATGCATTGAGCTGACTGTCTTGCCTAGGCGGGCTACCCAAGGAAGCCT	1058

CDNA CH	GCATGGACATCTCATGCCAGGGTGTCACTGCCTGCCAGCGGCTGTGTCACTGCCTGTGC	1620
CDNA RPE1	GCATGGACATCTCATGCCAGGGTGTCACTGCCTGCCAGCGGCTGTGTCACTGCCTGTGC	1118

CDNA CH	CCCCCAGCCCAGGCTGCCAGCTGGTTTGCACTGCCAGGGTACTGAAGGGTGGCTCAGGGACCT	1680
CDNA RPE1	CCCCCAGCCCAGGCTGCCAGCTGGTTTGCACTGCCAGGGTACTGAAGGGTGGCTCAGGGACCT	1178

CDNA CH	ACTGCCTCAATGTGTTGGCTGATGCCAATAGCTGGCGATGGTCAGCACCCAGCTTG	1740
CDNA RPE1	ACTGCCTCAATGTGTTGGCTGATGCCAATAGCTGGCGATGGTCAGCACCCAGCTTG	1238

CDNA CH	TCATGCCTGGGCAAGAACGCCAGGCCCTCAGGCAGGGCTCCTCTGTTCTGTGGCATCTTGTGG	1800
CDNA RPE1	TCATGCCTGGGCAAGAACGCCAGGCCCTCAGGCAGGGCTCCTCTGTTCTGTGGCATCTTGTGG	1298

CDNA CH	TGCTAACAGCTTGTGCTTGCATCTCTGATATACAGGCGAAGACTTATGAAGCAAGGCT	1860
CDNA RPE1	TGCTAACAGCTTGTGCTTGCATCTCTGATATACAGGCGAAGACTTATGAAGCAAGGCT	1358

CDNA CH	CAGCAGTCCCCCTTCCCCAGCTGCCACACGGTAGAACCCAGTGGCTACGTCTGCCCTGGG	1920
CDNA RPE1	CAGAAGTCCCCCTTCCCCAGCTGCCACACGGTAGAACCCAGTGGCTACGTCTGCCCTGGG	1418

Figure 3 (suite 1)

8/9

CDNA CH TCTTCCGCTCTTGCCCCATTGGTGAGAGCAAACCCCTCCTCAGTGGACAGCAGGTCTGAG 1980
CDNA RPE1 TCTTCCGCTCTTGCCCCATTGGTGAGAGCAAACCCCTCCTCAGTGGACAGCAGGTCTGAG 1478

CDNA CH TGCTCTTATGTGAAGTCATGATTTACCCAGGTGGACAGCAAGGCCTGTCTTCTGGT 2040
CDNA RPE1 TGCTCTTATGTGAAGTCATGATTTACCCAGGTGGACAGCAAGGCCTGTCTTCTGGT 1538

CDNA CH CTTCCCTCAGAGACTACCATTGCCTGAAATAAAGACTCAGAACTTG 2086
CDNA RPE1 CTTCCCTCAGAGACTACCATTGCCTGAAATAAAGACTCAGAACTTG 1584

Figure 3 (suite 2)

Prot. CH	MDLVLRKYLLHVALMGVLLAVRTTEGPRDRDWLGVS RQLRIKAWN RQLYPEWTE SQGPDC	60
Prot. RPE1	-----	
Prot. CH	WRGGHISLKVSNDGPTLIGANASFSIALHFPKSQKVL PDGQVIWANNTIINGSQVWGGQL	120
Prot. RPE1	-----	
Prot. CH	VYPQE PDDTCIFPDGEPCPSGPLSQKRCFVYVWKTWDQYQVQVLGGPVSGLSIGTDKAMLG	180
Prot. RPE1	-----	QYQVQVLGGPVSGLSIGTDKAMLG 23
Prot. CH	*****	
Prot. RPE1	TYNMEVTVYHRRGSQSYVPLAHSSAFTITDQVFSVS SQLQALDGRNKRFLRKQPLTF	240
Prot. CH	TYNMEVTVYHRRGSQSYVPLAHSSAFTITDQVFSVS SQLQALDGRNKRFLRKQPLTF	83
Prot. RPE1	*****	
Prot. CH	ALQLHDPSGYLAGADLSYT WDFGDSTGTLISRALTVTH TYLESGPVTAQVVLQAAIPLTS	300
Prot. RPE1	ALQLHDPSGYLAGADLSYT WDFGDSTGTLISRALTVTH TYLESGPVTAQVVLQAAIPLTS	143
Prot. CH	*****	
Prot. RPE1	CGSSPVGTTDRHVT TAEAPGTTAGQVPTTEVMGTT PGQVPTAEAPGTTVGVWVPTTEDVG	360
Prot. CH	CGSSPVGTTDRHVT TAEAPGTTAGQVPTTEVMGTT PGQVPTAEAPGTTVGVWVPTTEDVG	203
Prot. CH	*****	
Prot. RPE1	TTPEQVATSKVLSTTPVEMPTAKATGRTPEVSTTEPSGTTV TQGTTPEL VETTAGEVSTP	420
Prot. CH	TTPEQVATSKVLSTTPVEMPTAKATGRTPEVSTTEPSGTTV TQGTTPEL VETTAGEVSTP	263
Prot. CH	*****	
Prot. RPE1	EPAGSNTSSFMPTEGTAGSLSPLPDDTATLVLEK RQAPLDCVLYRYGSFSLTLDIVQGIE	480
Prot. CH	EPAGSNTSSFMPTEGTAGSLSPLPDDTATLVLEK RQAPLDCVLYRYGSFSLTLDIV-SIE	322
Prot. CH	*****	
Prot. RPE1	SAEILQAVSSSEGDAFELTVSCQGGLPKEACMDI SSSPGCQLPAQRLCQPVPPSPACQLVL	540
Prot. CH	SAEILQAVSSSEGDAFELTVSCQGGLPKEACMDI SSSPGCQLPAQRLCQPVPPSPACQLVL	382
Prot. CH	*****	
Prot. RPE1	HQVLKGGSGTYCLNVSLADANS LAMVSTQLVMPGQEAGL RQAPLFVGILLVL TALLLASL	600
Prot. CH	HQVLKGGSGTYCLNVSLADANS LAMVSTQLVMPGQEAGL RQAPLFVGILLVL TALLLASL	442
Prot. CH	*****	
Prot. RPE1	IYRRRLMKQGS AVPLPQLPHGRTQWLRLPWVFRSCPIGE SKPLLSQQV	649
Prot. CH	IYRRRLMKQGS EVPLPQLPHGRTQWLRLPWVFRSCPIGE SKPLLSQQV	491
Prot. RPE1	*****	

Figure 4

LISTE DE SEQUENCES

<110> INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE AGRONOMIQUE
<120> UTILISATION DU GENE SILVER COMME MARQUEUR
<130> IFB 03 BT INR SILV
<160> 11
<170> PatentIn version 3.1

<210> 1
<211> 8146
<212> ADN
<213> Bos taurus

<220>
<221> CDS
<222> (30) .. (105)
<223>

<220>
<221> CDS
<222> (2326) .. (2436)
<223>

<220>
<221> CDS
<222> (2582) .. (2728)
<223>

<220>
<221> CDS
<222> (3804) .. (3938)
<223>

<220>
<221> CDS
<222> (4315) .. (4476)
<223>

<220>
<221> CDS
<222> (4733) .. (5413)
<223>

<220>
<221> CDS
<222> (6321) .. (6437)
<223>

<220>
<221> CDS
<222> (6681) .. (6765)
<223>

<220>
<221> CDS
<222> (6875) .. (7080)
<223>

tccttttag ga ccc aga gac agg gac tgg ctt ggt gtc tca agg cag	30	35	2363
Gly Pro Arg Asp Arg Asp Trp Leu Gly Val Ser Arg Gln			
ctc aga att aaa gca tgg aac aga cag ctg tat cca gag tgg aca gaa	40	45	2411
Leu Arg Ile Lys Ala Trp Asn Arg Gln Leu Tyr Pro Glu Trp Thr Glu			
45	50		
agc cag ggg cct gac tgc tgg aga g gtaggaactt ggcaatttcc	55	60	2456
Ser Gln Gly Pro Asp Cys Trp Arg			
aggaggata tggtgaaaat gggggggag gggacgggg ttgaatgtac ttaggaagat			2516
aggaggaa aaggcataca gggaggagaa gccaggagc taattaatgc agctgccctt			2576
ttcag gt ggc cac ata tcc ctg aag gtc agc aat gat ggg cct aca ctg	65	70	2625
Gly Gly His Ile Ser Leu Lys Val Ser Asn Asp Gly Pro Thr Leu			
70	75		
att ggg gca aat gct tcc ttc tct att gcc ttg cac ttt cct aaa agc	80	85	2673
Ile Gly Ala Asn Ala Ser Phe Ser Ile Ala Leu His Phe Pro Lys Ser			
85	90		
caa aag gtg ctg cca gat ggg cag gtc atc tgg gcc aac aac acc atc	95	100	2721
Gln Lys Val Leu Pro Asp Gly Gln Val Ile Trp Ala Asn Asn Thr Ile			
100	105		
atc aat g gtgagtagct ctccgcctcc ttcccaaggt ccagaatccc tggatcccc	110		2778
Ile Asn			
aatgagctca aggaatcctc ctcccttttt tttttttttt tttttacaaa ttatatatgt			2838
aacacatatt cactgcagaa aatttagaaa acacagataa accaaaaaaga aaaaaaaatta			2898
tagttccca aatggggcac agaagaccca gtgacatag aagttggata gacttggatt			2958
taaactgggt accgtatgt gaccctggac aagtcaactga attgtttgt tcttccattc			3018
ccttatctat agaatggga tgataacact ttaaaaggtt cttgttaagga ttaaaatgtg			3078
ataatataata aagattttag cataatgcct gccctgtct gtgttagta ctttagtttta			3138
gacgcttgc aacccatgg actgtagccc accaggctcc tctgtccatg tggattctgc			3198
aggcaagaat actggagtgg gtcaccatgc actcctccag gggatctcc caactcagg			3258
atcgaaccca ggtccctagcc tacagtatta attgatgtcg ttatitttac ttttatccca			3318
ctagcttagag cacatcatcc tagacatttt gatacatggc ctaccaattt gtgtccagtg			3378
taagaatata catgtgtgtc ctcaagtgcct cagtcgtgtc tgactcttttgc caacccatg			3438
gactgttagcc cgccaaagct cctctgccc tgggattgcc cagccaaatgca tactggagca			3498
ggttgccatt tcttcccca gggatcttca caacacaggg attgaatctctgt tgcctctgt			3558
gtttcctgca ttggcagggtg tattttttac cactgagcca cttgggaaac cccttaagta			3618
tatacacata aatcttttat agttccatt ctcccttcta ccactccaa tagttatac			3678
caaggagaat gtatgggtt agctaggcag tattcctgga gcccctctct gggagtcatg			3738
ttaaagggtt tgggtacag tgaggaatgc cagggattga gggagacttg ctgtcttctt			3798
ttcag gg agc cag gtg tgg gga gga cag ctg gta tat ccc caa gaa cct	115	120	3847
Gly Ser Gln Val Trp Gly Gly Gln Leu Val Tyr Pro Gln Glu Pro			
120	125		
gat gat acc tgc atc ttc ccc gat ggg gag ccc tgc cct tct ggc cct	130	135	3895
Asp Asp Thr Cys Ile Phe Pro Asp Gly Glu Pro Cys Pro Ser Gly Pro			
135	140		
cta tct cag aaa aga tgc ttt gtt tat gtc tgg aag acc tgg g	145	150	3938
Leu Ser Gln Lys Arg Cys Phe Val Tyr Val Trp Lys Thr Trp			
150	155		

gtaagagtt	cccttctctg	gcctgtcatt	cacacttaaa	ttcacttctt	cctacacctgat	3998										
ccctttctt	ttggctctcat	ccttaaattc	tgtgagtttc	cctaatacttc	acttccccc	4058										
tgactcccttc	ctcttccaca	gcacctagtc	aactctatta	tacttcttcc	tgggagccct	4118										
gctccaatta	tagtcccatac	ccatggaccc	tctcataagg	actttttcc	tgcccacat	4178										
atgcaagctt	aaactctctg	aaataaccat	ccttgataca	tctcctgacc	ttccttctct	4238										
ggttccatct	ctaaccctgc	cccagtcctcc	tttgaccagt	aaccccttc	cctactcttc	4298										
tttccaaaaaa cctcag ac caa tac tgg caa gtt ctg ggg ggc cca gtg tct						4349										
	Asp	Gln	Tyr	Trp	Gln	Val	Leu	Gly	Gly	Pro	Val	Ser				
	160											165				
gga	ctg	agc	atc	ggg	aca	gac	aag	gca	atg	ctg	ggc	aca	tat	aac	atg	4397
Gly	Leu	Ser	Ile	Gly	Thr	Asp	Lys	Ala	Met	Leu	Gly	Thr	Tyr	Asn	Met	
170				175									180			
gaa	gtg	act	gtc	tac	cac	cgc	cg	ggg	tcc	cag	agc	tat	gtg	ccc	ctc	4445
Glu	Val	Thr	Val	Tyr	His	Arg	Arg	Gly	Ser	Gln	Ser	Tyr	Val	Pro	Leu	
185				190									195		200	
gct	cac	tcc	agt	tca	gcc	ttc	acc	att	act	g	gtaaggactg	aggagggac	4496			
Ala	His	Ser	Ser	Ala	Phe	Thr	Ile	Thr								
205													210			
aaggccagtt	gcagggcagg	agaaggtggg	gaggctggc	tggacaggaa	agggaaaga	4556										
ggaaaatggtg	tgtaacctta	cagggcaga	accaggaaga	tgtggcaga	gggatgtggg	4616										
gcttggagcc	cgtgaaggc	caggcagctt	gggttggttg	aaaaatatgg	ctgtgaaaga	4676										
agaagctgac	agaaagaaga	acttatggtt	ctcactttct	ctgactccaa	tcccaag	4734										
					ac								Asp			
cag	gtg	ccc	ttc	tct	gtg	agt	gtg	tct	cag	ctg	cag	gcc	ttg	gat	gga	4782
Gln	Val	Pro	Phe	Ser	Val	Ser	Val	Ser	Gln	Leu	Gln	Ala	Leu	Asp	Gly	
215					220								225			
agg	aac	aag	cgc	ttc	ctg	aga	aag	cag	cct	ctg	acc	ttt	gcc	ctc	cag	4830
Arg	Asn	Lys	Arg	Phe	Leu	Arg	Lys	Gln	Pro	Leu	Thr	Phe	Ala	Leu	Gln	
230					235								240			
ctc	cat	gat	ccc	agt	ggc	tat	ttg	gct	ggg	gct	gac	ctt	tcc	tac	acc	4878
Leu	His	Asp	Pro	Ser	Gly	Tyr	Leu	Ala	Gly	Ala	Asp	Leu	Ser	Tyr	Thr	
245					250								255			
tgg	gac	ttt	ggt	gac	agt	aca	ggg	acc	ctg	atc	tct	cgg	gca	ctc	acg	4926
Trp	Asp	Phe	Gly	Asp	Ser	Thr	Gly	Thr	Leu	Ile	Ser	Arg	Ala	Leu	Thr	
260					265								270		275	
gtc	act	cac	act	tac	cta	gag	tct	ggc	cca	gtc	act	gca	cag	gtg	gtg	4974
Val	Thr	His	Thr	Tyr	Leu	Glu	Ser	Gly	Pro	Val	Thr	Ala	Gln	Val	Val	
280													285		290	
ctg	cag	gct	gcc	att	cct	ctc	acc	tcc	tgt	ggc	tcc	tct	cca	gtt	cca	5022
Leu	Gln	Ala	Ala	Ile	Pro	Leu	Thr	Ser	Cys	Gly	Ser	Ser	Pro	Val	Pro	
295													300		305	
ggc	act	aca	gat	agg	cat	gtg	aca	act	gca	gag	gct	cct	gga	acc	aca	5070
Gly	Thr	Thr	Asp	Arg	His	Val	Thr	Ala	Glu	Ala	Pro	Gly	Thr	Thr		
310													315		320	

gct ggc caa gtg cct act aca gaa gtc atg ggc acc aca cct ggc cag 5118
 Ala Gly Gln Val Pro Thr Thr Glu Val Met Gly Thr Thr Pro Gly Gln
 325 330 335

gtg cca act gca gag gcc cct ggc acc aca gtt ggg tgg gtg cca acc 5166
 Val Pro Thr Ala Glu Ala Pro Gly Thr Thr Val Gly Trp Val Pro Thr
 340 345 350 355

aca gag gat gta ggt acc aca cct gag cag gtg gca acc tcc aaa gtc 5214
 Thr Glu Asp Val Gly Thr Pro Glu Gln Val Ala Thr Ser Lys Val
 360 365 370

tta agt aca aca cca gtg gag atg cca act gca aaa gct aca ggt agg 5262
 Leu Ser Thr Thr Pro Val Glu Met Pro Thr Ala Lys Ala Thr Gly Arg
 375 380 385

aca cct gaa gtg tca act aca gag ccc tct gga acc aca gtt aca cag 5310
 Thr Pro Glu Val Ser Thr Glu Pro Ser Gly Thr Thr Val Thr Gln
 390 395 400

gga aca act cca gag ctg gtg gag acc aca gct gga gag gtg tcc act 5358
 Gly Thr Thr Pro Glu Leu Val Glu Thr Thr Ala Gly Glu Val Ser Thr
 405 410 415

cct gag cct gcg ggt tca aat act agc tca ttc atg cct aca gaa ggt 5406
 Pro Glu Pro Ala Gly Ser Asn Thr Ser Ser Phe Met Pro Thr Glu Gly
 420 425 430 435

act gca g gtaaggggc caccatgaat gagttcatag aggtgggca tttgtcacag 5463
 Thr Ala

ctctgaagac ctgaaagaat tgctcaggac ccagatgtta ctcaatcctt agcttagcag 5523
 tggagtcccc tcagaatctt cactggttt aaaacccctt aagtccctct taatggcaca 5583
 gaatagatcc agagttcagg aaaccagggt ctctccttag gccagggta gagagcttat 5643
 tctctttcc tgaagagaag ttccaggaagc agtgtgtat catttggtgg tggtgctcag 5703
 tcatgtctga ctctttgtga cctcatggac tatggccac caggctcctc tggccataga 5763
 attctccagg caagaacact ggagtgggtg gccatttcct tctccagggg attttccctg 5823
 cccagggatt aaacccgaat tggcagggtt attcttacc cgagccacct agaaaagtccc 5883
 atgtgatcat tagataatac ttatacctt tttctgtatt aagtgtaaac acagaaatct 5943
 ttctgacacc acttccccacc cctggattcc catccaaag taggtttacc tggaaattgtg 6003
 gtaggaatac taaaaaggga gaagttagat agtacacta tgacttaaca catgtcaaat 6063
 gtctgaccca ggacctggca cagtgttaggg tggataaaac atttggatg tctaaaattc 6123
 tgactctaac cctgtgactc tggggcagtc atttcttgc ggccttctt tatctaaaa 6183
 aatgagagtt tccagctttt gtctgattct aagcctggat ccagtagctc tgactctacc 6243
 tggaaaaatg ctgttgggc ctgtttcag gttagtcatt tgcttttga cttgcctct 6303

ttaatcctct cctccag gc tcc ctg agt ccc ctg ccg gat gac act gcc 6352
 Gly Ser Leu Ser Pro Leu Pro Asp Asp Thr Ala
 440 445

acc tta gtc ctg gag aag cgc caa gcc ccc ctg gat tgt gtt ctg tat 6400
 Thr Leu Val Leu Glu Lys Arg Gln Ala Pro Leu Asp Cys Val Leu Tyr
 450 455 460

cgc tat ggc tcc ttt tcc ctc acc ctg gac att gtc c gtgagtccttg 6447
 Arg Tyr Gly Ser Phe Ser Leu Thr Leu Asp Ile Val
 465 470 475

cctacattgt ccgtaagctg gtggagggag gcgtgtgctg ctttagggttg cccagtgaa 6507
 gcacaccttg gaaggaaatc ctcacctgga caaggagaat acccagatcc caggggtttc 6567

atatgaaggc agaatggat tagggaggca gcccgaggac cttcctggcc atgggccttg	6627
ggggaggata agtagaggag tctcagactt aaaaaatct tgcaactttg cag ag	6682
	Gln
ggt att gag agt gct gag atc cta cag gct gtg tca tcc agt gaa gga	6730
Gly Ile Glu Ser Ala Glu Ile Leu Gln Ala Val Ser Ser Glu Gly	
480 485 490	
gat gca ttt gag ctg act gtg tct tgc caa ggc gg gtgagtgtcc	6775
Asp Ala Phe Glu Leu Thr Val Ser Cys Gln Gly Gly	
495 500	
cacggttgcc ctgagaactc ctggggtgac tgctgtcctg ttctctggtg tctagtgtcc	6835
cttcccgat tccctgacgt aagctgacat ctctcccgag cta ccc aag gaa gcc	6890
	Leu Pro Lys Glu Ala
	510
tgc atg gac atc tca tcg cca ggg tgt cag ctg cct gcc cag cgg ctg	6938
Cys Met Asp Ile Ser Ser Pro Gly Cys Gln Leu Pro Ala Gln Arg Leu	
515 520 525	
tgt cag cct gtg ccc ccc agc cca gcc tgc cag ctg gtt ttg cac cag	6986
Cys Gln Pro Val Pro Pro Ser Pro Ala Cys Gln Leu Val Leu His Gln	
530 535 540	
gta ctg aag ggt ggc tca ggg acc tac tgc ctc aat gtg tct ttg gct	7034
Val Leu Lys Gly Gly Ser Gly Thr Tyr Cys Leu Asn Val Ser Leu Ala	
545 550 555	
gat gcc aat agc ctg gcg atg gtc agc acc cag ctt gtc atg cct g	7080
Asp Ala Asn Ser Leu Ala Met Val Ser Thr Gln Leu Val Met Pro	
560 565 570	
gttagtagtt ggacaagagg taggatgaag acacggggag atggtagagg ttacctacta	7140
gaggaagcag acactgaatg cagccgtatc tgggattcca cccatag gg caa gaa	7195
	Gly Gln Glu
	575
gca ggc ctc agg cag gct cct ctg ttc gtg ggc atc ttg ctg, gtg cta	7243
Ala Gly Leu Arg Gln Ala Pro Leu Phe Val Gly Ile Leu Leu Val Leu	
580 585 590	
aca gct ttg ttg ctt gca tct ctg ata tac ag gtgagatccc cgccatcctg	7295
Thr Ala Leu Leu Ala Ser Leu Ile Tyr Arg	
595 600	
ctccccactcc tttacccctt attaccacca ccactttcc tcatggaaag aagaaaaccac	7355
caaccccttt gggaaagtgt agagtccaaag aaagagccca gacttggaaag ttcaacaggt	7415
ctaggctgca gtcttgctgg tgggaccctg gggaaagtccaa ttaacccttc tgagccactg	7475
aaaagttagga aacataatac ctgtcctgtg gggctgttt cagggctcta gacaatgtga	7535
gtaaaacacc tggttctgaa acaaaaatgg aataaatgtat gatctcaatg actgttggta	7595
tgaataatat caacagtggaa gaagaactca gtgaactgag ttctccacct gccagaaaagg	7655
caaatacccta ggcctggagg gctgaggtcc tcaaagcagg gaagecctgta gggtagagagg	7715
gaaatggtca gagcttacca taaacataag agagataaa ccctgttggt gagaagagga	7775
gggagccagg atcaagacca agtcaacctg ggtagatggtt tagtctttt ttttagaga	7835
agcacaaaaga ggttgcatt gaccaccaact aaccagtatc cctgctttc tcccaatatc	7895

ag g cga aga ctt atg aag caa ggc tca gca gtc ccc ctt ccc cag ctg 7943
 Arg Arg Leu Met Lys Gln Gly Ser Ala Val Pro Leu Pro Gln Leu
 605 610 615

cca cac ggt aga acc cag tgg cta cgt ctg ccc tgg gtc ttc cgc tct 7991
 Pro His Gly Arg Thr Gln Trp Leu Arg Leu Pro Trp Val Phe Arg Ser
 620 625 630

tgc ccc att ggt gag agc aaa ccc ctc ctc agt gga cag cag gtc 8036
 Cys Pro Ile Gly Glu Ser Lys Pro Leu Leu Ser Gly Gln Gln Val
 635 640 645

tgagtgcct tatgtgaagt catgattac ccaggtggac agcaaggcct gtctttctc 8096
 tggcttccc tcagagacta ccattgcctg aaataaagaac tcagaacttg 8146

<210> 2
 <211> 649
 <212> PRT
 <213> Bos taurus

<400> 2
 Met Asp Leu Val Leu Arg Lys Tyr Leu Leu His Val Ala Leu Met Gly
 1 5 10 15

Val Leu Leu Ala Val Gly Thr Thr Glu Gly Pro Arg Asp Arg Asp Trp
 20 25 30

Leu Gly Val Ser Arg Gln Leu Arg Ile Lys Ala Trp Asn Arg Gln Leu
 35 40 45

Tyr Pro Glu Trp Thr Glu Ser Gln Gly Pro Asp Cys Trp Arg Gly Gly
 50 55 60

His Ile Ser Leu Lys Val Ser Asn Asp Gly Pro Thr Leu Ile Gly Ala
 65 70 75 80

Asn Ala Ser Phe Ser Ile Ala Leu His Phe Pro Lys Ser Gln Lys Val
 85 90 95

Leu Pro Asp Gly Gln Val Ile Trp Ala Asn Asn Thr Ile Ile Asn Gly
 100 105 110

Ser Gln Val Trp Gly Gly Gln Leu Val Tyr Pro Gln Glu Pro Asp Asp
 115 120 125

Thr Cys Ile Phe Pro Asp Gly Glu Pro Cys Pro Ser Gly Pro Leu Ser
 130 135 140

Gln Lys Arg Cys Phe Val Tyr Val Trp Lys Thr Trp Asp Gln Tyr Trp
 145 150 155 160

Gln Val Leu Gly Gly Pro Val Ser Gly Leu Ser Ile Gly Thr Asp Lys
 165 170 175

Ala Met Leu Gly Thr Tyr Asn Met Glu Val Thr Val Tyr His Arg Arg
 180 185 190

Gly Ser Gln Ser Tyr Val Pro Leu Ala His Ser Ser Ser Ala Phe Thr
 195 200 205

Ile Thr Asp Gln Val Pro Phe Ser Val Ser Val Gln Leu Gln Ala
 210 215 220

Leu Asp Gly Arg Asn Lys Arg Phe Leu Arg Lys Gln Pro Leu Thr Phe
 225 230 235 240

Ala Leu Gln Leu His Asp Pro Ser Gly Tyr Leu Ala Gly Ala Asp Leu
 245 250 255

Ser Tyr Thr Trp Asp Phe Gly Asp Ser Thr Gly Thr Leu Ile Ser Arg
 260 265 270

Ala Leu Thr Val Thr His Thr Tyr Leu Glu Ser Gly Pro Val Thr Ala
 275 280 285

Gln Val Val Leu Gln Ala Ala Ile Pro Leu Thr Ser Cys Gly Ser Ser
 290 295 300

Pro Val Pro Gly Thr Thr Asp Arg His Val Thr Thr Ala Glu Ala Pro
 305 310 315 320

Gly Thr Thr Ala Gly Gln Val Pro Thr Thr Glu Val Met Gly Thr Thr
 325 330 335

Pro Gly Gln Val Pro Thr Ala Glu Ala Pro Gly Thr Thr Val Gly Trp
 340 345 350

Val Pro Thr Thr Glu Asp Val Gly Thr Thr Pro Glu Gln Val Ala Thr
 355 360 365

Ser Lys Val Leu Ser Thr Thr Pro Val Glu Met Pro Thr Ala Lys Ala
 370 375 380

Thr Gly Arg Thr Pro Glu Val Ser Thr Thr Glu Pro Ser Gly Thr Thr
 385 390 395 400

Val Thr Gln Gly Thr Thr Pro Glu Leu Val Glu Thr Thr Ala Gly Glu
 405 410 415

Val Ser Thr Pro Glu Pro Ala Gly Ser Asn Thr Ser Ser Phe Met Pro
 420 425 430

Thr Glu Gly Thr Ala Gly Ser Leu Ser Pro Leu Pro Asp Asp, Thr Ala
 435 440 445

Thr Leu Val Leu Glu Lys Arg Gln Ala Pro Leu Asp Cys Val Leu Tyr
 450 455 460

Arg Tyr Gly Ser Phe Ser Leu Thr Leu Asp Ile Val Gln Gly Ile Glu
 465 470 475 480

Ser Ala Glu Ile Leu Gln Ala Val Ser Ser Ser Glu Gly Asp Ala Phe
 485 490 495

Glu Leu Thr Val Ser Cys Gln Gly Leu Pro Lys Glu Ala Cys Met
 500 505 510

Asp Ile Ser Ser Pro Gly Cys Gln Leu Pro Ala Gln Arg Leu Cys Gln
 515 520 525

Pro Val Pro Pro Ser Pro Ala Cys Gln Leu Val Leu His Gln Val Leu
530 535 540

Lys Gly Gly Ser Gly Thr Tyr Cys Leu Asn Val Ser Leu Ala Asp Ala
545 550 555 560

Asn Ser Leu Ala Met Val Ser Thr Gln Leu Val Met Pro Gly Gln Glu
565 570 575

Ala Gly Leu Arg Gln Ala Pro Leu Phe Val Gly Ile Leu Leu Val Leu
580 585 590

Thr Ala Leu Leu Leu Ala Ser Leu Ile Tyr Arg Arg Arg Leu Met Lys
595 600 605

Gln Gly Ser Ala Val Pro Leu Pro Gln Leu Pro His Gly Arg Thr Gln
610 615 620

Trp Leu Arg Leu Pro Trp Val Phe Arg Ser Cys Pro Ile Gly Glu Ser
625 630 635 640

Lys Pro Leu Leu Ser Gly Gln Gln Val
645

<210> 3

<211> 8146

<212> ADN

<213> Bos taurus

<220>

<221> CDS

<222> (30)..(105)

<223>

<220>

<221> CDS

<222> (2326)..(2436)

<223>

<220>

<221> CDS

<222> (2582)..(2728)

<223>

<220>

<221> CDS

<222> (3804)..(3938)

<223>

<220>

<221> CDS

<222> (4315)..(4476)

<223>

<220>

<221> CDS

<222> (4733)..(5413)

<223>

```

<220>
<221> CDS
<222> (6321)..(6437)
<223>

<220>
<221> CDS
<222> (6681)..(6765)
<223>

<220>
<221> CDS
<222> (6875)..(7080)
<223>

<220>
<221> CDS
<222> (7188)..(7275)
<223>

<220>
<221> CDS
<222> (7898)..(8036)
<223>

<400> 3
ggcttttgtt tgcttggagg aagaacagg atg gat ctg gtg ctg aga aaa tac      53
          Met Asp Leu Val Leu Arg Lys Tyr
          1           5

ctt ctc cat gtg gct ctg atg ggt gtt ctt ctg gct gta agg acc aca
Leu Leu His Val Ala Leu Met Gly Val Leu Leu Ala Val Arg Thr Thr 101
          10          15          20

gaa g gtgagtggtt gatgttggac atgaacaagt gtgaatttgg ggttgcacac      155
Glu
          25

ctgctcttgtt ttttctctcc ctaaaatgga agatatacgt agtgcttcag gtgtctccca 215
cccatttgcat ttatgtggaa catgggcaac tgagctccct ccccacatga agatttgggt 275
gcatgtgtgt tcagggcactt gggactgaac ctgaaaacaa ccccatctac ctggatgggt 335
gagagaacag tatgtctccg tggccctaat tttgagatgc tctgaatagt gagctggAAC 395
atgggtggcca aggttagtaaa atgagtgaa actcatttag gctttgtctc agggcacttgg 455
gatagggtat ttaggagata gagaagata ggagatagga gaaaggagaa agaggatgtg
gtattggata gaagggtaat gaggcacctc atccccctt tgggatgggc atgggtgaac 515
acagccccagg cttttgttct ggggctggaa gagacaggca gaagggtctc agctgagacat 575
cacatgaaag ggctctgggg gattggggcc tggatggcagg agcaaggcgg gtgggggtggg 635
gatgggtgaga gggcttgaa tggatggcagg agggaggatt gggagtgag 695
aaagaatggg gcatctttagt attccttgc ttttgggtt aggtattcag tgggataatt 755
ctagatccct ccccaagaga atcaaccagg ttctgttgc atgttagaga tggagtgagg 815
atagtctgtt atgtgcagaa atatctacat tgatggggcc tggatggcagg 875
ctggcttcac agacttcttgc gaaacttctcc ttgatctgac ttccctcatt catgggtgtca 935
tttcaagtct tattttttat ctagttcgat tatttttttgc tggaaatatc ctgttcatat 995
gtgtccaccc aagctcttata atatgtgttgc ctactttttt ggatccagat ttttaaaaatc 1055
ataagaagac atttttatata agttcatgaa attttgcattt gactgagttt gataattttt 1115
tttagtgttga attaacatttgc atgttgttgc ttgttttttgc agaaaaaaa atattttttt acagaaaacct 1175
actgaatttttgc taggttttta aaataacatg atgtctggga tttgcttttgc aatgcttcag 1235
ccaaaaaaca aacaaacaac aaaaataaaag gatagataaa gcaaatgtga caaaatgtcg 1295
atagttgttgc gacccttgggg agacacatgc agagccatca catcactttt tttcagacat 1355
cttcttggtt cagttataat cattttgtttt gtcccccactc ccaatttcta cttgcctcta 1415
gtccatccctc ctcactgctt gccaaagtga tccttctaaa acacaaatct gatcatattc 1475
1535

```

aaaagctt tgaaggtaa gtttatggc atatgccata tatcagtaca acaaacaaa tcgtctgagg tgccgttgc tacaggataa agtccaaact ccttgcctg gcactccaag ccccactct atcttcttg cctcatctc catgatgtac atcagccaca ttgctagtgt ctgctcatgg ccttctgcct agaatgttt atgccccagc caactattt ctgtcttctt cagtcacca gagtgcatt tacctgtt aatctatca tttgttata catttgcat gtctattatg gctcatatta agcaatgcct tggattatag taattatgt atatgtctat ttcatatact ttaacctgaa cccctcaga accatttctt ttcatatttctt taagttctt gcacctagcc cagtgcctgg tacgtcgtgg gtattcagta gattaaaatg cacttaagg aactccctt gtgtccatc aagtggctaa ggctctgtgc tcccaatgca ggggaccagg gttcaatctc aggtcaggga actagatccc acaggtcaca actaagatgt tgcaaggcac aactacctga cctcacatgc cacaactaat cgaagatccc tcgtcgtcga actaagctt agtgcagttt aatatatttt ttatgcac ttgatgtg agaatgaatg atgtgtcaca gacactgtt tcccctgaga agggagttag taatgatttg agggccctca tagtatatct	1595 1655 1715 1775 1835 1895 1955 2015 2075 2135 2195 2255 2315
tccttttag ga ccc aga gac agg gac tgg ctt ggt gtc tca agg cag Gly Pro Arg Asp Arg Asp Trp Leu Gly Val Ser Arg Gln 30 35	2363
ctc aga att aaa gca tgg aac aga cag ctg tat cca gag tgg aca gaa Leu Arg Ile Lys Ala Trp Asn Arg Gln Leu Tyr Pro Glu Trp Thr Glu 40 45 50	2411
agc cag ggg cct gac tgc tgg aga g gtaggaactt ggcaatttcc Ser Gln Gly Pro Asp Cys Trp Arg 55 60	2456
agggaggata tggggaaat gggggggag gggacgggg ttgaatgtac ttaggaagat agggaggaa aaggcataca gggaggagaa gccaaggagc taattatgc agctgcctt	2516 2576
ttcag gt ggc cac ata tcc ctg aag gtc agc aat gat ggg cct aca ctg Gly Gly His Ile Ser Leu Lys Val Ser Asn Asp Gly Pro Thr Leu 65 70 75	2625
att ggg gca aat gct tcc ttc tct att gcc ttg cac ttt cct aaa agc Ile Gly Ala Asn Ala Ser Phe Ser Ile Ala Leu His Phe Pro Lys Ser 80 85 90	2673
caa aag gtg ctg cca gat ggg cag gtc atc tgg gcc aac aac acc atc Gln Lys Val Leu Pro Asp Gly Gln Val Ile Trp Ala Asn Asn Thr Ile 95 100 105	2721
atc aat g gtgatgttcc ttcccaaggt ccagaatccc tggatcccc Ile Asn 110	2778
aatgagctca aggaatcc tcctctttt tttttttttt tttttacaaa ttatatatgt aacacatatt cactgcagaa aaattagaaa acacagataa accaaaaaga aaaaaaatta tagttccca aatggggcac agaagaccca gtggacatag aagtggata gacttggatt taaactgggtt accagtatgt gaccctggac aagtcaactga attgtttgt tcttccattc ccttatctat agaatggga tgataacact taaaagggtt cttgtaaagga taaaatgt ataatatata aagattttag cataatgcct gcccgtgtc gtgttagta ctttagttt gacgcttgc aacccatgg actgttagccc accaggctcc tctgtccatg tggattctgc aggcaagaat actggatgtt gtcaccatgc actcctccag gggatcttcc caactcaggg atcgaaccca ggtccttagcc tacagtatta attgatgtc ttattttac tttatcccc ctagcttagag cacatcatcc tagacatttt gatacatggc ctaccaattt gtgtccagt taagaatata catgtgtgtc ctcaatggct cagtcgtgtc tgactctttt caacccatg gactgttagcc cgcgaaagct cctctggcca tgggattgcc cagccaagaa tactggagca ggttgccatt tttccctcca gggatctt cactgagcca cttggaaac cccttaagta gtttccctgca ttggcaggtt tatttttac caacacaggg attgaatcct tttcttctgt tatacacata aatctttat agttccatt cttcccttcta ccactccaaa tagttatac	2838 2898 2958 3018 3078 3138 3198 3258 3318 3378 3438 3498 3558 3618 3678

caaggagaat gtatTTTggT agctaggcag tattcctgga gcccctctt gggagtcatg	3738
ttaaaggTTT tggTgtacag tgaggaatgc caggattga gggagactt ctgtcttctt	3798
ttcag gg agc cag gtg tgg gga gga cag ctg gta tat ccc caa gaa cct	3847
Gly Ser Gln Val Trp Gly Gly Gln Leu Val Tyr Pro Gln Glu Pro	
115 120 125	
gat gat acc tgc atc ttc ccc gat ggg gag ccc tgc cct tct ggc cct	3895
Asp Asp Thr Cys Ile Phe Pro Asp Gly Glu Pro Cys Pro Ser Gly Pro	
130 135 140	
cta tct cag aaa aga tgc ttt gtt tat gtc tgg aag acc tgg g	3938
Leu Ser Gln Lys Arg Cys Phe Val Tyr Val Trp Lys Thr Trp	
145 150 155	
gtaagagttt ccTTTctctg gcctgtcatt cacacttaaa ttcaTTTctt cctacctgtat	3998
ccCTTttctt ttggTctcat ccttaaattc tggagtttc cctaattttc acttccccca	4058
tgactccttc ctTttccaca gcacctgtc aactctatta tacttcttc tggagccct	4118
gctccaatta tagtcccata ccatggaccc tctcataagg actttttcc tggccaaacat	4178
atgcaagctt aaactctctg aaataaccat cttgataca tctcctgacc ttccTTTctt	4238
ggTccatct ctaaccctgc cccagtctcc ttgaccagt aacccttcc cctactcttc	4298
tttccaaaaa cctca gac caa tac tgg caa gtt ctg ggg ggc cca gtg tct	4349
Asp Gln Tyr Trp Gln Val Leu Gly Gly Pro Val Ser	
160 165	
gga ctg agc atc ggg aca gac aag gca atg ctg ggc aca tat aac atg	4397
Gly Leu Ser Ile Gly Thr Asp Lys Ala Met Leu Gly Thr Tyr Asn Met	
170 175 180	
gaa gtg act gtc tac cac cgc cgg ggg tcc cag agc tat gtg ccc ctc	4445
Glu Val Thr Val Tyr His Arg Arg Gly Ser Gln Ser Tyr Val Pro Leu	
185 190 195 200	
gct cac tcc agt tca gcc ttc acc att act g gtaaggactg aggagggac	4496
Ala His Ser Ser Ala Phe Thr Ile Thr	
205 210	
aaggccagtt gcaggggcagg agaagggtggg gaggctggc tggacaggaa agggaaaga	4556
ggaatggT tgtaacctta cagggcaga accaggaaga tggggcaga gggatgtggg	4616
gcttggagcc cgtgaaggc caggeagctt gggttgggtt aaaaatatgg ctgtgaaaga	4676
agaagctgac agaaagaaga acttatggtt ctcaTTTctt ctgactccaa tccca gac	4734
Asp	
cag gtg ccc ttc tct gtg agt gtg tct cag ctg cag gcc ttg gat gga	4782
Gln Val Pro Phe Ser Val Ser Val Gln Leu Gln Ala Leu Asp Gly	
215 220 225	
agg aac aag cgc ttc ctg aga aag cag cct ctg acc ttt gcc ctc cag	4830
Arg Asn Lys Arg Phe Leu Arg Lys Gln Pro Leu Thr Phe Ala Leu Gln	
230 235 240	
ctc cat gat ccc agt ggc tat ttg gct ggg gct gac ctt tcc tac acc	4878
Leu His Asp Pro Ser Gly Tyr Leu Ala Gly Ala Asp Leu Ser Tyr Thr	
245 250 255	
tgg gac ttt ggt gac agt aca ggg acc ctg atc tct cgg gca ctc acg	4926
Trp Asp Phe Gly Asp Ser Thr Gly Thr Leu Ile Ser Arg Ala Leu Thr	
260 265 270 275	

gtc act cac act tac cta gag tct ggc cca gtc act gca cag gtg gtg Val Thr His Thr Tyr Leu Glu Ser Gly Pro Val Thr Ala Gln Val Val 280 285 290	4974
ctg cag gct gcc att cct ctc acc tcc tgt ggc tcc tct cca gtt cca Leu Gln Ala Ala Ile Pro Leu Thr Ser Cys Gly Ser Ser Pro Val Pro 295 300 305	5022
ggc act aca gat agg cat gtg aca act gca gag gct cct gga acc aca Gly Thr Thr Asp Arg His Val Thr Thr Ala Glu Ala Pro Gly Thr Thr 310 315 320	5070
gct ggc caa gtg cct act aca gaa gtc atg ggc acc aca cct ggc cag Ala Gly Gln Val Pro Thr Thr Glu Val Met Gly Thr Thr Pro Gly Gln 325 330 335	5118
gtg cca act gca gag gcc cct ggc acc aca gtt ggg tgg gtg cca acc Val Pro Thr Ala Glu Ala Pro Gly Thr Thr Val Gly Trp Val Pro Thr 340 345 350 355	5166
aca gag gat gta ggt acc aca cct gag cag gtg gca acc tcc aaa gtc Thr Glu Asp Val Gly Thr Thr Pro Glu Gln Val Ala Thr Ser Lys Val 360 365 370	5214
tta agt aca aca cca gtg gag atg cca act gca aaa gct aca ggt agg Leu Ser Thr Thr Pro Val Glu Met Pro Thr Ala Lys Ala Thr Gly Arg 375 380 385	5262
aca cct gaa gtg tca act aca gag ccc tct gga acc aca gtt aca cag Thr Pro Glu Val Ser Thr Thr Glu Pro Ser Gly Thr Thr Val Thr Gln 390 395 400	5310
gga aca act cca gag ctg gtg gag acc aca gct gga gag gtg tcc act Gly Thr Thr Pro Glu Leu Val Glu Thr Thr Ala Gly Glu Val Ser Thr 405 410 415	5358
cct gag cct gcg ggt tca aat act agc tca ttc atg cct aca gaa ggt Pro Glu Pro Ala Gly Ser Asn Thr Ser Ser Phe Met Pro Thr Glu Gly 420 425 430 435	5406
act gca g gtaagggggc caccatgaat gagttcatag aggtggggca tttgtcacag Thr Ala	5463
ctctgaagac ctgaaagaat tgctcaggac ccagatgtta ctcaatccctt agcttagcag tggagtcccc tcagaatctt cactggtttt aaaacccctt aagtccctct taatggcaca gaatagatcc agagttcagg aaaccagggt ctctcctag gccaggggta gagagcttat tctctttcc tgaagagaag ttccaggaage agtgtgttat catttggtgg tggtgtctag tcatgtctga ctcttgtga cctcatggac tatggccac caggctccctc tgtccataga attctccagg caagaacact ggagtgggtg gccatttcct tctccagggg attttccctg cccagggtt aaacccgaat tggcagggtt attcttacc cgagccaccc agaaaagtccc atgtgtatcat tagataatac ttatacctca ttttctgatt aagtgtaaac acagaaatct ttctgacacc acttcccacc cctggattcc catccaaag taggtttacc tggaaattgtg gttaggaatac taaaaaggga gaagttagat agtgacacta tgacttaaca catgtcaaatt gtctgaccca ggacctggca cagtgttaggg tgtgataaac atttggatg tctaaaattc tgactctaac cctgtgactc tggggcagtc atttctcttgc ggccttctt tatctaaaa aatgagagtt tccagctttt gtcgtattt aagcctggat ccagtagctc tgactctacc tggaaaaatg cttgttggc ctgtttcag gtttagtcatt tgcttttga ctttgcctct	5523 5583 5643 5703 5763 5823 5883 5943 6003 6063 6123 6183 6243 6303

ttaatcctct cctccag gc tcc ctg agt ccc ctg ccg gat gac act gcc	6352	
Gly Ser Leu Ser Pro Leu Pro Asp Asp Thr Ala		
440	445	
acc tta gtc ctg gag aag cgc caa gcc ccc ctg gat tgt gtt ctg tat	6400	
Thr Leu Val Leu Glu Lys Arg Gln Ala Pro Leu Asp Cys Val Leu Tyr		
450	455	460
cgc tat ggc tcc ttt tcc ctc acc ctg gac att gtc c gtgagtcttg	6447	
Arg Tyr Gly Ser Phe Ser Leu Thr Leu Asp Ile Val		
465	470	475
cctacattgt ccgtaagctg gtggaggag gcgtgtctg cttagggttg cccagtggaa	6507	
gcacaccttgc aaggaatta ctcaccttgc caaggagaat acccagatcc caggggtttc	6567	
atatgaaggc agaatggat tagggaggca gcccggggc cttcctggcc atgggccttg	6627	
ggggaggata agtagaggag tctcagactt aaaaaaatct tgcaactttg cag ag	6682	
Gln		
ggt att gag agt gct gag atc cta cag gct gtg tca tcc agt gaa gga	6730	
Gly Ile Glu Ser Ala Glu Ile Leu Gln Ala Val Ser Ser Ser Glu Gly		
480	485	490
gat gca ttt gag ctg act gtg tct tgc caa ggc gg gtgagtgtcc	6775	
Asp Ala Phe Glu Leu Thr Val Ser Cys Gln Gly Gly		
495	500	
cacggttgcc ctgagaactc ctgggggtgac tgctgtcttg ttctctgggtg tctagtgtcc	6835	
cttcccagat tccctgacgt aagctgacat ctctccag g cta ccc aag gaa gcc	6890	
Leu Pro Lys Glu Ala		
510		
tgc atg gac atc tca tcg cca ggg tgt cag ctg cct gcc cag cgg ctg	6938	
Cys Met Asp Ile Ser Ser Pro Gly Cys Gln Leu Pro Ala Gln Arg Leu		
515	520	525
tgt cag cct gtg ccc ccc agc cca gcc tgc cag ctg gtt ttg cac cag	6986	
Cys Gln Pro Val Pro Pro Ser Pro Ala Cys Gln Leu Val Leu His Gln		
530	535	540
gta ctg aag ggt ggc tca ggg acc tac tgc ctc aat gtg tct ttg gct	7034	
Val Leu Lys Gly Gly Ser Gly Thr Tyr Cys Leu Asn Val Ser Leu Ala		
545	550	555
gat gcc aat agc ctg gcg atg gtc agc acc cag ctt gtc atg cct g	7080	
Asp Ala Asn Ser Leu Ala Met Val Ser Thr Gln Leu Val Met Pro		
560	565	570
gtaggttagtt ggacaagagg taggatgaag acacggggag atggttagagg ttacctacta	7140	
gaggaagcag acactgaatg cagccgtatc tgggattcca cccatag gg caa gaa	7195	
Gly Gln Glu		
575		
gca ggc ctc agg cag gct cct ctg ttc gtg ggc atc ttg ctg gtg cta	7243	
Ala Gly Leu Arg Gln Ala Pro Leu Phe Val Gly Ile Leu Leu Val Leu		
580	585	590

aca gct ttg ttg ctt gca tct ctg ata tac ag gtgagatccc cgccatcctg 7295
Thr Ala Leu Leu Leu Ala Ser Leu Ile Tyr Arg
595 . 600

ctccccactcc	tttacccctt	attaccacca	ccactcttcc	tcatgggaag	aagaaaaccac	7355
caacccctt	gggaaaagtgt	agagtccaag	aaagagccca	gacttggaaag	ttcaacaggt	7415
ctaggctgca	gtcttgcgtt	tgggaccctg	gggaagtcca	ttaacccttc	tgagccactg	7475
aaaagtagga	aacataatac	ctgtcctgtt	gggctgtttt	cagggctcta	gacaatgtga	7535
gtaaaaacacc	tggttctgaa	acaaaaagtgg	aataaaatgtat	gatctcaatg	actgttgtta	7595
tgaataatat	caacagtgg	gaagaactca	gtgaactgtt	ttctccacct	gccagaaaagg	7655
caaatcccta	ggcctggagg	gctgagggtcc	tcaaagcagg	gaagcctgtt	gggtgagagg	7715
gaaatggtca	gagcttacca	taaacataag	agaggataaa	ccctgttgggt	gagaagagga	7775
gggagccagg	atcaagacca	agtcaacactg	ggttatggtt	tagtcttttt	tttttagaga	7835
agcacaaaaga	ggttgcatt	gaccaccact	aaccagtatc	cctgttttcc	tcccaatatc	7895

ag g cga aga ctt atg aag caa ggc tca gca gtc ccc ctt ccc cag ctg 7943
 Arg Arg Leu Met Lys Gln Gly Ser Ala Val Pro Leu Pro Gln Leu
 605 610 615

```

cca cac ggt aga acc cag tgg cta cgt ctg ccc tgg gtc ttc cgc tct 7991
Pro His Gly Arg Thr Gln Trp Leu Arg Leu Pro Trp Val Phe Arg Ser
620          625          630

```

tgc ccc att ggt gag agc aaa ccc ctc ctc	agt gga cag cag gtc	8036
Cys Pro Ile Gly Glu Ser Lys Pro Leu Leu	Ser Gly Gln Gln Val	
635	640	645

tgagtgtctct tatgtgaagt catgatttac ccaggtggac agcaaggcct gtctttctc 8096
tgggtctcccc tcagagacta ccattgcctg aaataaaagac tcagaacttg 8146

<210> 4
<211> 649
<212> PRT
<213> Bos taurus

<400> 4
Met Asp Leu Val Leu Arg Lys Tyr Leu Leu His Val Ala Leu Met Gly
1 5 10 15

Val Leu Leu Ala Val Arg Thr Thr Glu Gly Pro Arg Asp Arg Asp Trp
 . 20 25 30

Leu Gly Val Ser Arg Gln Leu Arg Ile Lys Ala Trp Asn Arg Gln Leu
35 40 45

Tyr Pro Glu Trp Thr Glu Ser Gln Gly Pro Asp Cys Trp Arg Gly Gly
50 55 60

His Ile Ser Leu Lys Val Ser Asn Asp Gly Pro Thr Leu Ile Gly Ala
65 70 . . 75 . . 80

Asn Ala Ser Phe Ser Ile Ala Leu His Phe Pro Lys Ser Gln Lys Val
85 90 95

Leu Pro Asp Gly Gln Val Ile Trp Ala Asn Asn Thr Ile Ile Asn Gly
100 105 110 /

Ser Gln Val Trp Gly Gly Gln Leu Val Tyr Pro Gln Glu Pro Asp Asp
115 120 125

Thr Cys Ile Phe Pro Asp Gly Glu Pro Cys Pro Ser Gly Pro Leu Ser
 130 135 140

Gln Lys Arg Cys Phe Val Tyr Val Trp Lys Thr Trp Asp Gln Tyr Trp
 145 150 155 160

Gln Val Leu Gly Gly Pro Val Ser Gly Leu Ser Ile Gly Thr Asp Lys
 165 170 175

Ala Met Leu Gly Thr Tyr Asn Met Glu Val Thr Val Tyr His Arg Arg
 180 185 190

Gly Ser Gln Ser Tyr Val Pro Leu Ala His Ser Ser Ser Ala Phe Thr
 195 200 205

Ile Thr Asp Gln Val Pro Phe Ser Val Ser Val Ser Gln Leu Gln Ala
 210 215 220

Leu Asp Gly Arg Asn Lys Arg Phe Leu Arg Lys Gln Pro Leu Thr Phe
 225 230 235 240

Ala Leu Gln Leu His Asp Pro Ser Gly Tyr Leu Ala Gly Ala Asp Leu
 245 250 255

Ser Tyr Thr Trp Asp Phe Gly Asp Ser Thr Gly Thr Leu Ile Ser Arg
 260 265 270

Ala Leu Thr Val Thr His Thr Tyr Leu Glu Ser Gly Pro Val Thr Ala
 275 280 285

Gln Val Val Leu Gln Ala Ala Ile Pro Leu Thr Ser Cys Gly Ser Ser
 290 295 300

Pro Val Pro Gly Thr Thr Asp Arg His Val Thr Thr Ala Glu Ala Pro
 305 310 315 320

Gly Thr Thr Ala Gly Gln Val Pro Thr Thr Glu Val Met Gly Thr Thr
 325 330 335

Pro Gly Gln Val Pro Thr Ala Glu Ala Pro Gly Thr Thr Val Gly Trp
 340 345 350

Val Pro Thr Thr Glu Asp Val Gly Thr Thr Pro Glu Gln Val Ala Thr
 355 360 365

Ser Lys Val Leu Ser Thr Thr Pro Val Glu Met Pro Thr Ala Lys Ala
 370 375 380

Thr Gly Arg Thr Pro Glu Val Ser Thr Thr Glu Pro Ser Gly Thr Thr
 385 390 395 400

Val Thr Gln Gly Thr Thr Pro Glu Leu Val Glu Thr Thr Ala Gly Glu
 405 410 415

Val Ser Thr Pro Glu Pro Ala Gly Ser Asn Thr Ser Ser Phe Met Pro
 420 425 430

Thr Glu Gly Thr Ala Gly Ser Leu Ser Pro Leu Pro Asp Asp Thr Ala
 435 440 445

Thr Leu Val Leu Glu Lys Arg Gln Ala Pro Leu Asp Cys Val Leu Tyr
 450 455 460
 Arg Tyr Gly Ser Phe Ser Leu Thr Leu Asp Ile Val Gln Gly Ile Glu
 465 470 475 480
 Ser Ala Glu Ile Leu Gln Ala Val Ser Ser Ser Glu Gly Asp Ala Phe
 485 490 495
 Glu Leu Thr Val Ser Cys Gln Gly Gly Leu Pro Lys Glu Ala Cys Met
 500 505 510
 Asp Ile Ser Ser Pro Gly Cys Gln Leu Pro Ala Gln Arg Leu Cys Gln
 515 520 525
 Pro Val Pro Pro Ser Pro Ala Cys Gln Leu Val Leu His Gln Val Leu
 530 535 540
 Lys Gly Gly Ser Gly Thr Tyr Cys Leu Asn Val Ser Leu Ala Asp Ala.
 545 550 555 560
 Asn Ser Leu Ala Met Val Ser Thr Gln Leu Val Met Pro Gly Gln Glu
 565 570 575
 Ala Gly Leu Arg Gln Ala Pro Leu Phé Val Gly Ile Leu Leu Val Leu
 580 585 590
 Thr Ala Leu Leu Ala Ser Leu Ile Tyr Arg Arg Arg Leu Met Lys
 595 600 605
 Gln Gly Ser Ala Val Pro Leu Pro Gln Leu Pro His Gly Arg Thr Gln
 610 615 620
 Trp Leu Arg Leu Pro Trp Val Phe Arg Ser Cys Pro Ile Gly Glu Ser
 625 630 635 640
 Lys Pro Leu Leu Ser Gly Gln Gln Val
 645

<210> 5
 <211> 8143
 <212> ADN
 <213> Bos taurus

<220>
 <221> CDS
 <222> (30)..(102)
 <223>

<220>
 <221> CDS
 <222> (2323)..(2433)
 <223>

<220>
 <221> CDS
 <222> (2579)..(2725)
 <223>

<220>
 <221> CDS
 <222> (3801)..(3935)
 <223>

<220>
 <221> CDS
 <222> (4312)..(4473)
 <223>

<220>
 <221> CDS
 <222> (4730)..(5410)
 <223>

<220>
 <221> CDS
 <222> (6318)..(6434)
 <223>

<220>
 <221> CDS
 <222> (6678)..(6762)
 <223>

<220>
 <221> CDS
 <222> (6872)..(7077)
 <223>

<220>
 <221> CDS
 <222> (7185)..(7272)
 <223>

<220>
 <221> CDS
 <222> (7895)..(8033)
 <223>

<400> 5
 ggtcttttgt tgcttggagg aagaacagg atg gat ctg gtg ctg aga aaa tac 53
 Met Asp Leu Val Leu Arg Lys Tyr
 1 5

ctt ctc cat gtg gct ctg atg ggt gtt ctg gct gta ggg acc aca gaa g 102
 Leu Leu His Val Ala Leu Met Gly Val Leu Ala Val Gly Thr Thr Glu
 10 15 20

gtgagtgtgg gatgttggac atgaacaagt gtgaatttgg ggttgcacac ctgctctgg 162
 ttttctctcc ctaaaatggc agatatcagt agtgcttcag gtgtctccca cccatggat 222
 ttagtgagga catggcaac tgagctccct cccacatga agatttgggt gcatgtgtgt 282
 tcaggcaactt gggactgaac ctgaaaacaa cccatctac ctggatgggt gagagaacag 342
 tatgtctccg tggccctaat tttagatgc tctgaatagt gagctggAAC atgggtgcca 402
 agtagtaaa atgagtgaa actcatttag gctttgtctc aggcaacttgg gatagggtat 462
 ttaggagata gagaaagata ggagatagga gaaaggagaa agaggatgtg gtattggata 522
 gaagggttaat gaggcacctc atccccctctt tggatgggc atgggtgaac acagccagg 582
 cttttgttct ggggctggaa gagacaggca gaagggtctc agctgagcat cacatgaaag 642
 ggctctgggg gattggggcc tcgtgacagg agcaaggcgg gtgggggtggg gatgggtgaga 702
 gggctggaa tgccttgc tgcctgagg agggaggatt gggagtgagaa aagaatggg 762
 gcatctttagt attctcttgc tcttgtggtg aggtattcag tggataatt ctatgcctc 822

tgataaacact ttaaaagggtt cttgtaaagga ttaaaatgtg ataatatata aagattttag	3095
cataatgcct gccctgtgct gtgcttagta ccttagttt gacgcttgc aaccccatgg	3155
actgtagccc accaggctcc tctgtccatg tggattctgc aggcaagaat actggagtgg	3215
gtcaccatgc actcctccag gggatctcc caactcaggg atcgaaccca ggtcctagcc	3275
tacagtatta attgatgctg ttatttac tttatccca ctagctagag cacatcatcc	3335
tagacattt gatacatggc ctaccaattt gtgtccagtg taagaatata catgtgtgtg	3395
ctcagtggtc cagtcgtgtc tgactcttg caaccccatg gactgtagcc cgcaaagct	3455
cctctgccc tgggattgcc cagccaagaa tactggagca ggttgcatt tttccctcca	3515
ggggatctt caacacaggg attgaatct tgctcctgt gtttcctgca ttggcaggtg	3575
tattcttac cactgagcca cctggaaac cccttaagta tatacacata aatctttat	3635
agtttccatt ctccctcta ccactccaaa tagttatac caaggagaat gtatttggt	3695
agctaggcag tattcctgga gcccctctct gggagtcatg ttaaaagggtt tgggtacag	3755
 tgaggaatgc cagggattga gggagacttg ctgtcttctf ttcag gg agc cag gtg	3811
Gly Ser Gln Val	
 tgg gga gga cag ctg gta tat ccc caa gaa cct gat gat acc tgc atc	3859
Trp Gly Gly Gln Leu Val Tyr Pro Gln Glu Pro Asp Asp Thr Cys Ile	
115 120 125 130	
 ttc ccc gat ggg gag ccc tgc cct tct ggc cct cta tct cag aaa aga	3907
Phe Pro Asp Gly Glu Pro Cys Pro Ser Gly Pro Leu Ser Gln Lys Arg	
135 140 145	
 tgc ttt gtt tat gtc tgg aag acc tgg g gtaagagttt cccttctctg	3955
Cys Phe Val Tyr Val Trp Lys Thr Trp	
150 155	
 gcctgtcatt cacactaaa ttcacttctt cctacctgat cccctttctt ttgggtctcat	4015
ccttaaattt tggtagttc octaatcttc acttccccca tgactccttc ctcttccaca	4075
gcacctagtc aactctatta tacttcttc tgggagccct gctccaattt tagtcccatc	4135
ccatggaccc ttcataagg acttttttcc tggccaaacat atgcaagctt aaactctctg	4195
aaataaccat cttgtataca ttcctgtacc ttccctctct ggttccatct ctaaccctgc	4255
 cccagtctcc tttgaccagt aaccccttc cctactcttc ttccaaaaa cctcag ac	4313
Asp	
 caa tac tgg caa gtt ctg ggg ggc cca gtg tct gga ctg agc atc ggg	4361
Gln Tyr Trp Gln Val Leu Gly Gly Pro Val Ser Gly Leu Ser Ile Gly	
160 165 170	
 aca gac aag gca atg ctg ggc aca tat aac atg gaa gtg act gtc tac	4409
Thr Asp Lys Ala Met Leu Gly Thr Tyr Asn Met Glu Val Thr Val Tyr	
175 180 185	
 cac cgc cgg ggg tcc cag agc tat gtg ccc ctc gct cac tcc agt tca	4457
His Arg Arg Gly Ser Gln Ser Tyr Val Pro Leu Ala His Ser Ser Ser	
190 195 200	
 gcc ttc acc att act g gtaaggactg aggagggac aaggccagtt gcagggcagg	4513
Ala Phe Thr Ile Thr	
205	
 agaagggtggg gaggctgggc tggacaggaa agggaaaga ggaaatggtg tgtaaccta	4573
cagggcaga accaggaaga tggggcaga gggatgtggg gcttggagcc cgtgaaggc	4633
caggcagctt ggggtgggtt aaaaatatgg ctgtgaaaga agaagctgac agaaagaaga	4693

acttatggtt ctcactttct ctgactccaa tcccaag ac cag gtg ccc ttc tct	Asp Gln Val Pro Phe Ser	4746
	215	
gtg agt gtg tct cag ctg cag gcc ttg gat gga agg aac aag cgc ttc	Val Ser Val Ser Gln Leu Gln Ala Leu Asp Gly Arg Asn Lys Arg Phe	4794
220	225	230
ctg aga aag cag cct ctg acc ttt gcc ctc cag ctc cat gat ccc agt	Leu Arg Lys Gln Pro Leu Thr Phe Ala Leu Gln Leu His Asp Pro Ser	4842
235	240	245
ggc tat ttg gct ggg gct gac ctt tcc tac acc tgg gac ttt ggt gac	Gly Tyr Leu Ala Gly Ala Asp Leu Ser Tyr Thr Trp Asp Phe Gly Asp	4890
250	255	260
agt aca ggg acc ctg atc tct cgg gca ctc acg gtc act cac act tac	Ser Thr Gly Thr Leu Ile Ser Arg Ala Leu Thr Val Thr His Thr Tyr	4938
265	270	275
cta gag tct ggc cca gtc act gca cag gtg ctg cag gct gcc att	Leu Glu Ser Gly Pro Val Thr Ala Gln Val Val Leu Gln Ala Ala Ile	4986
280	285	295
cct ctc acc tcc tgt ggc tcc tct cca gtt cca ggc act aca gat agg	Pro Leu Thr Ser Cys Gly Ser Ser Pro Val Pro Gly Thr Thr Asp Arg	5034
300	305	310
cat gtg aca act gca gag gct cct gga acc aca gct ggc caa gtg cct	His Val Thr Thr Ala Glu Ala Pro Gly Thr Thr Ala Gly Gln Val Pro	5082
315	320	325
act aca gaa gtc atg ggc acc aca cct ggc cag gtg cca act gca gag	Thr Thr Glu Val Met Gly Thr Thr Pro Gly Gln Val Pro Thr Ala Glu	5130
330	335	340
gcc cct ggc acc aca gtt ggg tgg gtg cca acc aca gag gat gta ggt	Ala Pro Gly Thr Thr Val Gly Trp Val Pro Thr Thr Glu Asp Val Gly	5178
345	350	355
acc aca cct gag cag gtg gca acc tcc aaa gtc tta agt aca aca cca	Thr Thr Pro Glu Gln Val Ala Thr Ser Lys Val Leu Ser Thr Thr Pro	5226
360	365	370
375		
gtg gag atg cca act gca aaa gct aca ggt agg aca cct gaa gtg tca	Val Glu Met Pro Thr Ala Lys Ala Thr Gly Arg Thr Pro Glu Val Ser	5274
380	385	390
act aca gag ccc tct gga acc aca gtt aca cag gga aca act cca gag	Thr Thr Glu Pro Ser Gly Thr Thr Val Thr Gln Gly Thr Thr Pro Glu	5322
395	400	405
ctg gtg gag acc aca gct gga gag gtg tcc act cct gag cct gcg ggt	Leu Val Glu Thr Thr Ala Gly Glu Val Ser Thr Pro Glu Pro Ala Gly	5370
410	415	420
tca aat act agc tca ttc atg cct aca gaa ggt act gca g gtaagggggc	Ser Asn Thr Ser Ser Phe Met Pro Thr Glu Gly Thr Ala	5420
425	430	435

caccatgaat gagttcatag aggtggggca tttgtcacag ctctgaagac ctgaaagaat	5480
tgetcaggac ccagatgtta ctcacatcctt agcttagcag tggagtcccc tcagaatctt	5540
caactggttt aaaacccctt aagtccctt taatggcaca gaatagatcc agagttcagg	5600
aaaccagggt cttctcctag gccagggta gagagcttat tctctcttcc tgaagagaag	5660
ttcaggaagc agtgtgtat catttggtgg tgggtctcag tcatgtctga ctctttgtga	5720
cctcatggac tatggccac caggctcctc tgccataga attctccagg caagaacact	5780
ggagtgggtg gccatttcct tctccagggg attttccctg cccagggatt aaacccgaat	5840
tggcaggtgg attcttacc cgagccaccc agaaagtccc atgtgatcat tagataatac	5900
ttatacctca tttctgatt aagtgtaaac acagaaatct ttctgacacc acttcccacc	5960
cctggattcc catcccaaag taggttacc tggattgtg gtaggaatac taaaaggga	6020
gaagtgagat agtgcacata tgacttaaca catgtcaaat gtctgaccca ggacctggca	6080
cagtgttaggg tggataaac atttggatg tctaaaattc tgactctaac cctgtgactc	6140
tggggcagtc atttcttgc ggccttctt tattttaaa aatgagagtt tccagctctt	6200
gtctgattt aagcctggat ccagtagtc tgactctacc tggaaaaatg ctgttgggc	6260
ctgtttcag gttagtcatt tgcttttga cttgcctct ttaatccctc cctccag	6317
gc tcc ctg agt ccc ctg ccg gat gac act gcc acc tta gtc ctg gag	6364
Gly Ser Leu Ser Pro Leu Pro Asp Asp Thr Ala Thr Leu Val Leu Glu	
440 445 450	
aag cgc caa gcc ccc ctg gat tgt gtt ctg tat cgc tat ggc tcc ttt	6412
Lys Arg Gln Ala Pro Leu Asp Cys Val Leu Tyr Arg Tyr Gly Ser Phe	
455 460 465	
tcc ctc acc ctg gac att gtc c gtgagtttg cctacattgt ccgtaaagctg	6464
Ser Leu Thr Leu Asp Ile Val	
470 475	
gtggagggag gcgtgtgctg cttagggttg cccagtggaa gcacaccttgaaggaatta	6524
ctcacctgga caaggagaat acccagatcc caggggttcc atatgaaggc agaatgggat	6584
tagggaggca gcccaggac cttcctggcc atgggccttgggaggata agtagaggag	6644
tctcagactt aaaaaaatct tgcaactttt cag ag ggt att gag agt gct gag	6697
Gln Gly Ile Glu Ser Ala Glu	
480	
atc cta cag gct gtg tca tcc agt gaa gga gat gca ttt gag ctg act	6745
Ile Leu Gln Ala Val Ser Ser Glu Gly Asp Ala Phe Glu Leu Thr	
485 490 495	
gtg tct tgc caa ggc gg gtgagttgtcc cacgggttgc ctgagaactc	6792
Val Ser Cys Gln Gly Gly	
500	
ctggggtgac tgctgtcctg ttctctgggtg tctagtgtcc cttccagat tccctgacgt	6852
aagctgacat ctctccag g cta ccc aag gaa gcc tgc atg gac atc tca	6902
Leu Pro Lys Glu Ala Cys Met Asp Ile Ser	
505 510	
tcg cca ggg tgt cag ctg cct gcc cag cgg ctg tgt cag cct gtg ccc	6950
Ser Pro Gly Cys Gln Leu Pro Ala Gln Arg Leu Cys Gln Pro Val Pro	
515 520 525 530	
ccc agc cca gcc tgc cag ctg gtt ttg cac cag gta ctg aag ggt ggc	6998
Pro Ser Pro Ala Cys Gln Leu Val Leu His Gln Val Leu Lys Gly Gly	
535 540 545	
tca ggg acc tac tgc ctc aat gtg tct ttg gct gat gcc aat agc ctg	7046
Ser Gly Thr Tyr Cys Leu Asn Val Ser Leu Ala Asp Ala Asn Ser Leu	
550 555 560	

gcg atg gtc agc acc cag ctt gtc atg cct g gtaggttagtt ggacaagagg	7097
Ala Met Val Ser Thr Gln Leu Val Met Pro	
565 570	
taggatgaag acacggggag atggtagagg ttacctacta gaggaagcag acactgaatg	7157
cagccgtatc tgggattcca cccatag gg caa gaa gca ggc ctc agg cag gct	7210
Gly Gln Glu Ala Gly Leu Arg Gln Ala	
575 580	
cct ctg ttc gtg ggc atc ttg ctg gtg cta aca gct ttg ttg ctt gca	7258
Pro Leu Phe Val Gly Ile Leu Leu Val Leu Thr Ala Leu Leu Leu Ala	
585 590 595	
tct ctg ata tac ag gtgagatccc cgccatcctg ctcccactcc tttacccctt	7312
Ser Leu Ile Tyr Arg	
600	
attaccacca ccactttcc tcattggaaag aagaaaccac caacccttt gggaaagtgt	7372
agagtccaaag aaagagccca gacttggaaag ttcaacaggt ctaggctgca gtcttgctgg	7432
tggaccctg gggaaagtcca ttaacccttc tgagccactg aaaagttagga aacataatac	7492
ctgtcctgtg gggctgtttt cagggctcta gacaatgtga gtaaaaacacc tggttctgaa	7552
acaaaagtgg aataaatgtat gatctcaatg actgttgtta tgaataatat caacagtgg	7612
gaagaactca gtgaactgag ttctccacctt gccagaaagg caaatcccta ggcctggagg	7672
gctgagggtcc tcaaagcagg gaaggctgtta gggtagagg gaaatgtca gagcttacca	7732
taaacataag agaggataaa ccctgttgg gagaagagga gggagccagg atcaagacca	7792
agtcaacctg gttatgggt tagtctttt ttttagaga agcacaaaga ggttgcatt	7852
gaccaccact aaccagtatc cctgcttttc tcccaatatc ag g cga aga ctt atg	7907
Arg Arg Leu Met	
605	
aag caa ggc tca gca gtc ccc ctt ccc cag ctg cca cac ggt aga acc	7955
Lys Gln Gly Ser Ala Val Pro Leu Pro Gln Leu Pro His Gly Arg Thr	
610 615 620	
cag tgg cta cgt ctg ccc tgg gtc ttc cgc tct tgc ccc att ggt gag	8003
Gln Trp Leu Arg Leu Pro Trp Val Phe Arg Ser Cys Pro Ile Gly Glu	
625 630 635	
agc aaa ccc ctc ctc agt gga cag cag gtc tgagtgtct tatgtgaagt	8053
Ser Lys Pro Leu Leu Ser Gly Gln Gln Val	
640 645	
catgatttac ccaggtggac agcaaggcct gtctttctc tggtcttccc tcagagacta	8113
ccattgcctg aaataaagac tcagaacttg	8143
<210> 6	
<211> 648	
<212> PRT	
<213> Bos taurus	
<400> 6	
Met Asp Leu Val Leu Arg Lys Tyr Leu Leu His Val Ala Leu Met Gly	
1 5 10 15 1	
Val Leu Ala Val Gly Thr Thr Glu Gly Pro Arg Asp Arg Asp Trp Leu	
20 25 30	

Gly Val Ser Arg Gln Leu Arg Ile Lys Ala Trp Asn Arg Gln Leu Tyr
 35 40 45
 Pro Glu Trp Thr Glu Ser Gln Gly Pro Asp Cys Trp Arg Gly Gly His
 50 55 60
 Ile Ser Leu Lys Val Ser Asn Asp Gly Pro Thr Leu Ile Gly Ala Asn
 65 70 75 80
 Ala Ser Phe Ser Ile Ala Leu His Phe Pro Lys Ser Gln Lys Val Leu
 85 90 95
 Pro Asp Gly Gln Val Ile Trp Ala Asn Asn Thr Ile Ile Asn Gly Ser
 100 105 110
 Gln Val Trp Gly Gly Gln Leu Val Tyr Pro Gln Glu Pro Asp Asp Thr
 115 120 125
 Cys Ile Phe Pro Asp Gly Glu Pro Cys Pro Ser Gly Pro Leu Ser Gln
 130 135 140
 Lys Arg Cys Phe Val Tyr Val Trp Lys Thr Trp Asp Gln Tyr Trp Gln
 145 150 155 160
 Val Leu Gly Gly Pro Val Ser Gly Leu Ser Ile Gly Thr Asp Lys Ala
 165 170 175
 Met Leu Gly Thr Tyr Asn Met Glu Val Thr Val Tyr His Arg Arg Gly
 180 185 190
 Ser Gln Ser Tyr Val Pro Leu Ala His Ser Ser Ser Ala Phe Thr Ile
 195 200 205
 Thr Asp Gln Val Pro Phe Ser Val Ser Val Ser Gln Leu Gln Ala Leu
 210 215 220
 Asp Gly Arg Asn Lys Arg Phe Leu Arg Lys Gln Pro Leu Thr Phe Ala
 225 230 235 240
 Leu Gln Leu His Asp Pro Ser Gly Tyr Leu Ala Gly Ala Asp Leu Ser
 245 250 255
 Tyr Thr Trp Asp Phe Gly Asp Ser Thr Gly Thr Leu Ile Ser Arg Ala
 260 265 270
 Leu Thr Val Thr His Thr Tyr Leu Glu Ser Gly Pro Val Thr Ala Gln
 275 280 285
 Val Val Leu Gln Ala Ala Ile Pro Leu Thr Ser Cys Gly Ser Ser Pro
 290 295 300
 Val Pro Gly Thr Thr Asp Arg His Val Thr Thr Ala Glu Ala Pro Gly
 305 310 315 320
 Thr Thr Ala Gly Gln Val Pro Thr Thr Glu Val Met Gly Thr Thr Pro
 325 330 335
 Gly Gln Val Pro Thr Ala Glu Ala Pro Gly Thr Thr Val Gly Trp Val
 340 345 350

Pro Thr Thr Glu Asp Val Gly Thr Thr Pro Glu Gln Val Ala Thr Ser
 355 360 365
 Lys Val Leu Ser Thr Thr Pro Val Glu Met Pro Thr Ala Lys Ala Thr
 370 375 380
 Gly Arg Thr Pro Glu Val Ser Thr Thr Glu Pro Ser Gly Thr Thr Val
 385 390 395 400
 Thr Gln Gly Thr Thr Pro Glu Leu Val Glu Thr Thr Ala Gly Glu Val
 405 410 415
 Ser Thr Pro Glu Pro Ala Gly Ser Asn Thr Ser Ser Phe Met Pro Thr
 420 425 430
 Glu Gly Thr Ala Gly Ser Leu Ser Pro Leu Pro Asp Asp Thr Ala Thr
 435 440 445
 Leu Val Leu Glu Lys Arg Gln Ala Pro Leu Asp Cys Val Leu Tyr Arg
 450 455 460
 Tyr Gly Ser Phe Ser Leu Thr Leu Asp Ile Val Gln Gly Ile Glu Ser
 465 470 475 480
 Ala Glu Ile Leu Gln Ala Val Ser Ser Ser Glu Gly Asp Ala Phe Glu
 485 490 495
 Leu Thr Val Ser Cys Gln Gly Leu Pro Lys Glu Ala Cys Met Asp
 500 505 510
 Ile Ser Ser Pro Gly Cys Gln Leu Pro Ala Gln Arg Leu Cys Gln Pro
 515 520 525
 Val Pro Pro Ser Pro Ala Cys Gln Leu Val Leu His Gln Val Leu Lys
 530 535 540
 Gly Gly Ser Gly Thr Tyr Cys Leu Asn Val Ser Leu Ala Asp Ala Asn
 545 550 555 560
 Ser Leu Ala Met Val Ser Thr Gln Leu Val Met Pro Gly Gln Glu Ala
 565 570 575
 Gly Leu Arg Gln Ala Pro Leu Phe Val Gly Ile Leu Leu Val Leu Thr
 580 585 590
 Ala Leu Leu Leu Ala Ser Leu Ile Tyr Arg Arg Arg Leu Met Lys Gln
 595 600 605
 Gly Ser Ala Val Pro Leu Pro Gln Leu Pro His Gly Arg Thr Gln Trp
 610 615 620
 Leu Arg Leu Pro Trp Val Phe Arg Ser Cys Pro Ile Gly Glu Ser Lys
 625 630 635 640
 Pro Leu Leu Ser Gly Gln Gln Val
 645

<210> 7
 <211> 294
 <212> ADN
 <213> Séquence artificielle

<220>
 <223> Sonde

<400> 7
 gttgctggaa ggaagaacag gatggatctg gtgctgagaa aataccttct ccatgtggct 60
 ctgatgggtg ttcttctggc tgcacacccctg ctctgggtt tctctcccta aatggaaaga 120
 aacaagtgtg aatttgggtg tgcacacccctg ctctgggtt tctctcccta aatggaaaga 180
 tatacgtatgt gttcaggtg tctccacccctt atttgattta gtgaggacat gggcaactga 240
 gctccctccc cacatgaaga tttgggtgca tgtgtttca ggcacttggg actg 294

<210> 8
 <211> 294
 <212> ADN
 <213> Séquence artificielle

<220>
 <223> Sonde

<400> 8
 gttgctggaa ggaagaacag gatggatctg gtgctgagaa aataccttct ccatgtggct 60
 ctgatgggtg ttcttctggc tgcacacccctg ctctgggtt tctctcccta aatggaaaga 120
 aacaagtgtg aatttgggtg tgcacacccctg ctctgggtt tctctcccta aatggaaaga 180
 tatacgtatgt gttcaggtg tctccacccctt atttgattta gtgaggacat gggcaactga 240
 gctccctccc cacatgaaga tttgggtgca tgtgtttca ggcacttggg actg 294

<210> 9
 <211> 291
 <212> ADN
 <213> Séquence artificielle

<220>
 <223> Sonde

<400> 9
 gttgctggaa ggaagaacag gatggatctg gtgctgagaa aataccttct ccatgtggct 60
 ctgatgggtg ttctggctgt agggaccaca gaaggtgagt gtggatgtt ggacatgaac 120
 aagtgtgaat ttgggggtgc acacctgctc tggttttct ctccctaaaa tggaaagatata 180
 cagtagtgc tcaggtgtct cccacccatt tgatttagtgg aggacatggg caactgagct 240
 ccctccccac atgaagattt gggtgcatgt gtgttcaggg acttgggact g 291

<210> 10
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Séquence artificielle

<220>
 <223> Amorce

<400> 10
 gttgctggaa ggaagaacag gatggatctg 30

<210> 11
<211> 30
<212> ADN
<213> Séquence artificielle

<220>
<223> Amorcé

<400> 11
cagtcccaag tgcctgaaca cacatgcacc

30



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

N° 112

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1 / 2

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W

Vos références pour ce dossier (facultatif)	IFB 03 BT INR SILV
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	03/09161

TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

UTILISATION DU GENE SILVER POUR L'AUTHENTIFICATION DE L'ORIGINE RACIALE DES POPULATIONS ANIMALES ET DE LEURS PRODUITS DERIVES

LE(S) DEMANDEUR(S) :

INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE AGRONOMIQUE
147, rue de l'Université, 75338 PARIS CEDEX 07, FRANCE
UNIVERSITE DE LIMOGES
Hôtel Burgy, 13, rue de Genève, 87065 LIMOGES CEDEX, FRANCE

DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).

Nom		OULMOUDEN	
Prénoms		Ahmad	
Adresse	Rue	3, rue Xavier Bichat	
	Code postal et ville	87350	PANAZOL
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		JULIEN	
Prénoms		Raymond	
Adresse	Rue	20, avenue Foucaud	
	Code postal et ville	87000	LIMOGES
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		LAFORET	
Prénoms		Marie-Pierre	
Adresse	Rue	16, rue Gay Lussac	
	Code postal et ville	87350	PANAZOL
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		Paris, le 10 octobre 2003 Charles DEMACHY, Mandataire 422.5/PP170	

DÉPARTEMENT DES BREVETS

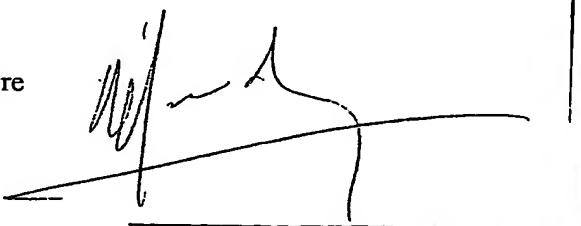
26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2/2

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W /260895

Vos références pour ce dossier (facultatif)		IFB 03 BT INR SILV
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		03/09161
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)		
UTILISATION DU GENE SILVER POUR L'AUTHENTIFICATION DE L'ORIGINE RACIALE DES POPULATIONS ANIMALES ET DE LEURS PRODUITS DERIVES		
LE(S) DEMANDEUR(S) :		
INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE AGRONOMIQUE 147, rue de l'Université, 75338 PARIS CEDEX 07, FRANCE UNIVERSITE DE LIMOGES Hôtel Burgy, 13, rue de Genève, 87065 LIMOGES CEDEX, FRANCE		
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).		
Nom		LEVEZIEL
Prénoms		Hubert
Adresse	Rue	4, rue Fitz James
	Code postal et ville	87000 LIMOGES
Société d'appartenance (facultatif)		
Nom		
Prénoms		
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	
Société d'appartenance (facultatif)		
Nom		
Prénoms		
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	
Société d'appartenance (facultatif)		
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		Paris, le 10 octobre 2003 Charles DEMACHY, Mandataire 422.5/PP170 

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.